

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

DISSERTATION

Interventioneller Vorhofohrverschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

vorgelegt bei der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Peter Müller

aus
Leipzig

2015

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Plesnila

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.2015

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Vorhofflimmern: Definition, Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung	4
1.2 Thrombembolischer Schlaganfall	6
1.2.1 Einteilung und Bedeutung.....	6
1.2.2 Risikostratifizierung.....	6
1.3 Der wichtigste Ort der Thrombenentstehung: Das linke Vorhofohr	8
1.3.1 Anatomie und Einteilungsmöglichkeiten.....	8
1.3.2 Funktion und Bedeutung	10
1.4 Therapeutisches Vorgehen.....	11
1.4.1 Konversion zum Sinusrhythmus	11
1.4.1.1 Kardioversion	11
1.4.1.2 Ablation.....	11
1.4.1.3 Operation.....	12
1.4.2 Frequenzkontrolle	12
1.4.3 Gerinnungshemmende Medikamente	13
1.4.3.1 Vitamin K Antagonisten.....	13
1.4.3.2 Antithrombozytäre Substanzen und neue Antikoagulantien	13
1.4.3.3 Individuelles Blutungsrisiko	14
1.4.4 Entfernen/Ausschalten des Herzohres	16
1.4.4.1 PLAATO-Device	17
1.4.4.2 Amplatzer Septal Occluder	18
1.4.4.3 Amplatzer Cardiac Plug	18
1.4.4.4 Watchman-Device.....	18
1.5 Problemstellung	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Voruntersuchungen	20
2.3 Primäre Endpunkte.....	20
2.4 Sekundäre Endpunkte	21
2.5 Technik des perkutanen, transseptalen Verschlusses des linken Herzohres	21
2.6 Nachuntersuchungen.....	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Baselinecharakteristika	29
3.2 Primäre Endpunkte.....	35
3.2.1 Implantationserfolg	35
3.2.1.1 Anatomie und Größe des Herzohres	35

3.2.1.2	Implantierte Devices	36
3.2.1.3	Dauer der Intervention	38
3.2.1.4	Periprozedurale Komplikationen	38
3.2.2	Mortalität innerhalb von 12 Monaten nach Implantation	39
3.2.3	Thrombembolien	40
3.2.4	Blutungskomplikationen	41
3.2.5	Absetzen der Antikoagulation	42
3.3	Sekundäre Endpunkte	43
3.3.1	Device-Kompression im Verlauf	43
3.3.2	Device-Überstand	45
3.3.3	Jet seitlich des Device	46
3.3.4	Auflagerungen auf dem Device	47
4	Diskussion	48
4.1	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Literatur	48
4.2	Diskussion der Behandlungsalternativen	54
4.2.1	Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonist	54
4.2.2	Antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel	56
4.2.3	Neue Antikoagulantien	56
4.2.4	Ablation	58
4.2.5	Chirurgischer LAA-Verschluss	59
4.3	Schlussfolgerung	60
5	Zusammenfassung	62
	Danksagung	64
	Literaturverzeichnis	65
	Eidesstattliche Versicherung	82

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Amplatzer Cardiac Plug
AHA	American Heart Association
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ESC	European Society of Cardiology
HRST	Herzrhythmusstörungen
IABP	intraaortale Ballonpumpe
LA	left atrium
LAA	left atrial appendage
LE	Lungenembolie
NMH	niedermolekulares Heparin
OAK	orale Antikoagulation
PET	Polyethylen
RCA	right coronary artery
SD	Standardabweichung
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
Vac-Therapie	Drainage und Wundverschluss durch ein Unterdrucksystem (Vakuum)
ZVI	zerebrovaskulärer Insult

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern: Definition, Epidemiologie, Einteilung und Bedeutung

Beim Gesunden wird der Herzrhythmus vom Sinusknoten vorgegeben, wobei bei Erwachsenen ein Sinusrhythmus von 60-100 Schlägen pro Minute als normokard gilt. Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und kann sowohl isoliert als auch im Rahmen unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt auftreten[1]. Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter atrialer Erregung und daraus resultierender mechanischer Dysfunktion beider Vorhöfe. Die Vorhöfe schlagen schnell, unregelmäßig und unabhängig vom Sinusrhythmus. Der AV-Knoten leitet die elektrischen Impulse, die von den beiden Vorhöfen ausgehen, zu den Ventrikeln. Aufgrund des Filtereffekts des AV-Knotens wird nur ein Teil der Erregungen unregelmäßig in die Kammern geleitet, weswegen klinisch zwischen einem normofrequenten und einem tachykarden VHF zu unterscheiden ist. Häufig wird ein normofrequentes Vorhofflimmern von den Patienten nicht erkannt und erst in einer tachykarden Phase wird ein Arzt aufgesucht.

An Vorhofflimmern leiden Schätzungen zufolge etwa 1-2% der Bevölkerung[2]. Männer sind häufiger von Vorhofflimmern betroffen und die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu[3, 4]. So beträgt bei über 60-jährigen die Häufigkeit von VHF etwa vier Prozent, bei über 70-jährigen sieben Prozent und bei der Altersgruppe der über 84-jährigen beträgt die Häufigkeit von Vorhofflimmern 17 Prozent[4, 5]. Für die USA wird davon ausgegangen, dass durch die zunehmende Überalterung der Bevölkerung die Anzahl der Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, bis 2050 auf mehr als das Doppelte ansteigen wird[6-8].

Das Vorhofflimmern kann klinisch in fünf Arten unterteilt werden: erstmalig diagnostiziertes, paroxysmales, persistierendes, „Long-standing“ persistierendes und permanentes Vorhofflimmern[9, 10]. Das permanente Vorhofflimmern kommt am häufigsten vor, am zweithäufigsten das paroxysmale Vorhofflimmern[11].

Tabelle 1 Unterteilung des Vorhofflimmerns

Art des Vorhofflimmerns	Beschreibung
erstmalig diagnostiziert	jedes erstmalig diagnostizierte VHF, unabhängig von Dauer und Symptomatik
paroxysmal	das Flimmern endet 48 Stunden bis 7 Tage nach dem (vermuteten) Beginn spontan
persistierend	länger als 7 Tage bestehend, ist einer Behandlung (medikamentös/elektrisch) zugänglich
„Long-standing“ persistierend	VHF, dass länger als ein Jahr vor Versuch einer rhythmuserhaltenden Therapie anhält
permanent	besteht dauerhaft, ist therapieresistent oder das Fortbestehen wird akzeptiert

Eine wichtige, aus der unkoordinierten Vorhoferregung resultierende, Komplikation, ist die Entstehung von Thromben durch den verminderten Blutfluss. Thromben entstehen dabei im linken Vorhof. In mehr als 90% der Fälle entstehen die Thromben bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern im linken Herzohr, einer Aussackung des linken Vorhofs[12, 13]. Werden diese losgelöst, kommt es zu Thrombembolien. Diese können zu Schlaganfällen oder Ischämien in anderen Bereichen des großen Kreislaufs führen.

Interessant ist, dass sich das Schlaganfallrisiko zwischen den einzelnen Formen nicht wesentlich unterscheidet. Das heißt, dass das Schlaganfallrisiko bei einem Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern genauso hoch ist, wie das Risiko eines Patienten mit permanentem Vorhofflimmern[14].

Die Bedeutung des Vorhofflimmerns ist wegen der hohen Inzidenz und zahlreichen negativen Begleiteffekte immens. Zu den vielen negativen Auswirkungen des Vorhofflimmerns zählt unter anderem eine Erhöhung der Sterberate auf das Doppelte, das Vermehrte Auftreten von Schlaganfällen und anderen thrombembolisch bedingten Ereignissen, Herzversagen, häufigere Krankenhausaufenthalte und eine Minderung der Lebensqualität durch Palpitationen und Leistungsminderung[15-17]. Aufgrund seiner Häufigkeit und der damit verbundenen Kosten, wird dem VHF auch aus volkswirtschaftlicher Sicht eine große Bedeutung beigemessen[18]. Aber nicht alle Patienten leiden unter dem Vorhofflimmern. So sind etwa ein Drittel aller Vorhofflimmer-Patienten asymptomatisch[19]. Gerade diese Patienten sind gefährdet, da bei ihnen das

VHF oft erst spät diagnostiziert wird und sich dadurch der Behandlungsbeginn verzögert, was zu den oben genannten negativen Auswirkungen und Komplikationen führen kann.

1.2 Thrombembolischer Schlaganfall

1.2.1 Einteilung und Bedeutung

Schlaganfälle werden ätiologisch in ischämische und hämorrhagische Insulte unterteilt. Der ischämische Schlaganfall kommt am häufigsten vor (ca. 80 Prozent)[20]. Die vorherrschende Art des mit Vorhofflimmern assoziierten Schlaganfalls ist der ischämische Insult, da durch die Thrombembolien die zerebralen Gefäße partiell oder komplett verschlossen werden und die Blutzufuhr nicht aufrechterhalten werden kann. Im Falle eines Schlaganfalls ist die Arteria carotis interna und deren Endäste, wie die Arteria cerebri media, betroffen. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern beträgt ungefähr 5% und ist somit bis zu fünfmal höher als bei Patienten mit Sinusrhythmus. [21]. Man schätzt, dass einer von 5 Schlaganfällen durch Vorhofflimmern bedingt ist[16, 22]. Etwa 20% aller Schlaganfälle enden tödlich. Damit stellen Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache überhaupt und die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung dar[23]. Aus diesen Zahlen wird ersichtlich, wie immens wichtig die Prävention in diesem Bereich ist. So sind 5 vermeidbare Risikofaktoren (Hypertonie, Rauchen, Adipositas, ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität) für ca. 80 Prozent aller Schlaganfälle verantwortlich, jeder dritte Schlaganfall wird durch Bluthochdruck verursacht[24].

1.2.2 Risikostratifizierung

Um abzuschätzen, ob ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall besteht und ob das Risiko auch hoch genug ist, um eine Behandlung mit etwaigen Nebenwirkungen/Komplikationen zu rechtfertigen, wurden verschiedene Scores entwickelt. Die gebräuchlichsten sind der CHADS₂-Score und dessen Weiterentwicklung, der CHA₂DS₂-VASc-Score[25]. Diese beziehen sich auf die wichtigsten Risikofaktoren hinsichtlich eines Schlaganfalls und geben für Hauptrisikofaktoren die doppelte Punktzahl[26, 27]. In den CHA₂DS₂-VASc-Score gehen ein: eine transiente ischämische Attacke, ein Schlaganfall oder eine

Thrombembolie in der Anamnese und ein Alter ≥ 75 Jahre. Hierbei korreliert die Höhe des Scores mit der Schlaganfall-Häufigkeit. So beträgt das angepasste jährliche Risiko einen Schlaganfall bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 zu erleiden etwa 1,3%, bei einem Score von 5 etwa 6,7% und bei dem Maximalpunktwert von 9 steigt das angepasste jährliche Risiko auf 15,2%[28]. Der CHADS₂-Score/CHA₂DS₂-VASc-Score schätzt aber nicht nur das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ab, sondern gibt in einem gewissen Rahmen auch die Therapie vor. Wenn der CHADS₂-Score einen Wert von 0 hat, also kein Risikofaktor vorliegt, überwiegt das Risiko einer schweren Blutung und es wird deshalb eine Prophylaxe mit ASS empfohlen. Bei einem Score von 1 muss die Abwägung individuell erfolgen und bei einem Score größer 1, sollte eine Antikoagulation z.B. mit einem Vitamin K Antagonisten erfolgen. Ab einem Score von 2 sollten alle Patienten eine Antikoagulation erhalten, siehe dazu auch Tabelle 3. Eine Antikoagulation (INR zwischen 2.0-3.0) senkt zuverlässig die Schlaganfallrate, die Todesrate durch Schlaganfälle und mindert auch die Schwere eines Schlaganfalls, ohne ein stark erhöhtes Blutungsrisiko zu bedingen[29, 30].

Tabelle 2 Risiko-Scores für Schlaganfall und Thrombembolien

Risikofaktor	CHADS ₂ -Score	Risikofaktor	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
Herzinsuffizienz	1	Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1	Arterielle Hypertonie	1
Alter > 75	1	Alter ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
TIA/Apoplex	2	TIA/Apoplex/Thrombembolien	2
		Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt oder pAVK	1
		Alter 65-74 Jahre	1
		Weibliches Geschlecht	1
Maximalpunktzahl	6	Maximalpunktzahl	9

Tabelle 3 Behandlung nach ESC Guidelines

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Therapie
0	ASS
1	ASS oder Vitamin K Antagonist oder Dabigatran
≥ 2	Vitamin K Antagonist oder Dabigatran

Aus Tabelle 4 lässt sich entnehmen, wie hoch das angepasste jährliche Schlaganfallrisiko bei einem entsprechend hohem CHA₂DS₂-VASc-Score ist.

Tabelle 4 angepasste jährliche Schlaganfallrate bezogen auf den CHA₂DS₂-VASc-Score[10]

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Patienten (n=7329)	Angepasste Schlaganfallrate pro Jahr in %[25]
0	1	0 %
1	422	1,3 %
2	1230	2,2 %
3	1730	3,2 %
4	1718	4,0 %
5	1159	6,7 %
6	679	9,8 %
7	294	9,6 %
8	82	6,7 %
9	14	15,2 %

Man kann erkennen, wie das jährliche Schlaganfallrisiko mit höherem Score ansteigt.

1.3 Der wichtigste Ort der Thrombenentstehung: Das linke Vorhofohr

1.3.1 Anatomie und Einteilungsmöglichkeiten

Wegen der erhöhten Thrombenbildungsgefahr bei Vorhofflimmern, wurde es trotz seiner geringen Größe schon als „gefährlichste menschliche Anhängsel“ bezeichnet[31]. Das linke Herzohr hat eine tubuläre Struktur und ist etwa 2-4 Zentimeter groß. Die exakte Größe und das Volumen sind jedoch variabel. So können diese Parameter z.B. durch Dehydratation oder ein erhöhtes Blutvolumen verändert werden[32]. Für das linke Herzohr existieren 2 Einteilungen, die nach Betts[33] und die nach Natale[34]. Bei beiden Einteilungen beschreibt der jeweilige Name auch die Morphologie. Bei der Einteilung nach Betts gibt es 3 Typen: Chicken Wing, Broccoli und Windsock. Nach Natale wird das Herzohr in 4 Typen unterteilt: Chicken Wing, Windsock, Kaktus und Blumenkohl. Im Rahmen dieser Studie orientierten wir uns an der Einteilung nach Betts.

Einteilung nach Betts

Chicken Wing

Die „Chicken Wing“-Morphologie beschreibt ein Herzohr, bei dem die Aussackung im proximalen oder mittleren Teil einen prominenten Knick aufweist. Die „Chicken Wing“-Form ist mit 48% die häufigste Morphologieform und weist die geringste Wahrscheinlichkeit für eine Thrombenbildung auf, mit einer Prävalenz von 4% [35].

Broccoli

Beim „Broccoli“-Typ besitzt das LAA nur eine begrenzte Gesamtlänge. Es gibt bei diesem Typ mehrere Lappen, auch mit weiteren Zusatzlappen und Verzweigungen. Der „Broccoli“-Typ weist die höchste Wahrscheinlichkeit für eine Thrombenbildung im LAA auf, diese ist etwa dreimal so hoch wie die des „Chicken Wing“-Typs [35].

Windsock

Eine Windsock-Morphologie beschreibt ein Vorhofohr mit einem dominanten Lobus, das Thrombusrisiko liegt zwischen dem des „Chicken Wing“- und des „Broccoli“-Typs [35].

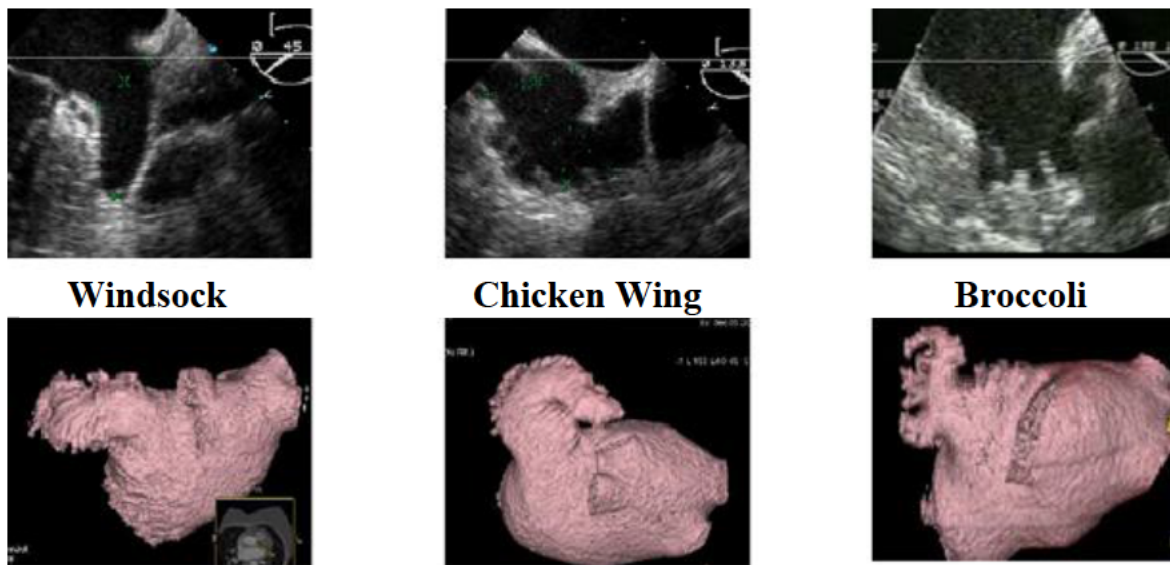


Abbildung 1 Von links nach rechts sichtbar: Windsock-, Chicken Wing- und Broccoli-Typ (jeweils eine Darstellung in der Echokardiographie und in der 3D Rekonstruktion) Übernommen von www.bostonscientific.com

1.3.2 Funktion und Bedeutung

Die Funktion der Herzohren ist noch nicht umfassend geklärt. Bekannt ist aber, dass die Vorhöfe und die Herzohren ANP freisetzen, das atriale natriuretische Peptid. Dieses erhöht die Diurese über die Niere und senkt somit das Flüssigkeitsvolumen. Dadurch kann einer erhöhten Blutmenge und einer drohenden kardialen Belastung entgegengewirkt werden. Das ANP wird verstärkt freigesetzt bei starker Vordehnung der Vorhöfe, bzw. einem erhöhtem Vorhofdruck, wobei die ANP freisetzenden Kardiozyten am stärksten in den Herzohren und im rechten Atrium vorhanden sind[36, 37].

Das linke Vorhofohr ist in mehr als 90% aller Fälle der Ursprungsort für Thrombembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. Je nach Morphologie des Herzohres, ist die Thrombenbildungsgefahr unterschiedlich hoch (siehe Einteilung).

1.4 Therapeutisches Vorgehen

1.4.1 Konversion zum Sinusrhythmus

1.4.1.1 Kardioversion

Wenn das Vorhofflimmern gesichert nicht länger als 48 Stunden besteht, können die Patienten gemäß Leitlinien kardiovertiert werden, ohne sich einem erhöhten Schlaganfallrisiko auszusetzen. Die Kardioversion kann medikamentös oder elektrisch erfolgen[38-43]. Dies betrifft in den meisten Fällen symptomatische Patienten, deren Lebensqualität durch das VHF vermindert wird. Für die medikamentöse Kardioversion wird z.B. Amiodaron oder Dronedaron verwendet und anschließend kann eine Therapie mit Antiarrhythmika zur Rückfallprophylaxe erfolgen. Wenn eine Kardioversion geplant ist und das Vorhofflimmern schon länger als 48 Stunden besteht oder die Dauer des Flimmerns nicht bekannt ist, so sollte zum Ausschluss von intrakardialen Thromben eine TEE erfolgen, oder durch eine mindestens dreiwöchige medikamentöse Hemmung der Blutgerinnung das Risiko einer Thrombembolie minimiert werden[44]. Auch besteht bis wenigstens vier Wochen nach einer Kardioversion die Notwendigkeit zur Antikoagulation. Aufgrund eines „atrial stunning“ (=verminderte Fähigkeit zur Kontraktion) ist in diesem Zeitraum das Risiko der Thrombenbildung besonders hoch.

1.4.1.2 Ablation

Eine weitere, klinisch häufig angewandte Möglichkeit um einen Sinusrhythmus wiederherzustellen, besteht in der Katheterablation von Teilen des Endokards (meist Pulmonalvenenisolation)[45]. Die Erfolgsrate liegt bei etwa 50-80%. Um diese Erfolgsrate zu erreichen, muss der Eingriff nicht selten mehrfach durchgeführt werden[46]. Auch haben nur wenige Studien die Rate an Vorhofflimmerrezidiven über das 1-Jahres-Follow-up hinaus verfolgt. Denn auch in den nachfolgenden Jahren muss wohl mit einem erhöhten Risiko an Rezidiven gerechnet werden[47]. Dennoch ist die Erfolgsrate einer Ablation höher als bei der medikamentösen Kardioversion[48, 49]. Die Antikoagulation wird in

Abhängigkeit vom thrombembolischen Risiko, entsprechend dem CHADS₂-Score bzw. CHA₂DS₂-VASc-Score, fortgeführt. Das heißt ab einem Score-Wert von 2 wird, unabhängig von der Rezidivrate, eine Fortführung der Antikoagulation empfohlen. Diese konsequente Fortführung der Antikoagulation ist auch bei Rezidivfreiheit anzuraten, da es auch in den Jahren danach noch zu asymptomatischen Rezidiven kommen kann. Bei einem niedrigeren Score von 0 oder 1 kann die orale Antikoagulation abgesetzt werden.

1.4.1.3 Operation

Einen ähnlichen therapeutischen Ansatz liefert die MAZE III Operation. Auch hier soll durch das gezielte Zerstören von Teilen der Herzstruktur eine kreisende Bewegung und damit das Vorhofflimmern verhindert werden. Die operativen Methoden werden wegen ihrer Komplexität und der nicht zu unterschätzenden Komplikationen aber eher selten durchgeführt[50, 51]. Eine Indikation wäre z.B. die Kombination mit einer Herzklappen-Operation.

1.4.2 Frequenzkontrolle

Neben der Kardioversion, welche dazu gedacht ist den Sinusrhythmus wiederherzustellen, wird aber häufig auch nur eine medikamentöse Frequenzkontrolle (ohne Kardioversion) mit Beta-Blockern, Calciumantagonisten oder Digitoxin durchgeführt[52, 53]. So senken beispielsweise Digitalisglykoside die Herzfrequenz indirekt durch Stimulation des Nervus Vagus und Calciumantagonisten hemmen direkt das Erregungsleitungssystem durch Beeinflussung der Depolarisation. Am häufigsten kommen Beta-Blocker zum Einsatz. Diese wirken durch eine Blockade der Beta-Rezeptoren negativ chronotrop. Eine Kombination dieser Medikamente ist ebenfalls möglich. Dennoch findet die Rhythmuskontrolle im klinischen Alltag zunächst weitaus häufiger Anwendung als die Frequenzkontrolle. Ursächlich hierfür dürfte die etwas bessere Erfolgsquote sein[54, 55]. Jedoch konnte hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit und der Schlaganfallrate in einer groß angelegten Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieverfahren (Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle) festgestellt werden[56].

1.4.3 Gerinnungshemmende Medikamente

Wenn die Patienten asymptomatisch oder nur unwesentlich durch das VHF beeinträchtigt sind und kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, ist neben der Frequenzkontrolle eine dauerhafte orale Antikoagulation die Therapie der Wahl.

1.4.3.1 Vitamin K Antagonisten

Die orale Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonisten wie Marcumar oder Warfarin ist der derzeitige Goldstandard in der Schlaganfallprophylaxe[21]. Diese Therapie hat bewiesen, dass sie die Anzahl an Schlaganfällen reduzieren kann[29]. Obwohl diese Therapie den Goldstandard darstellt, werden nur etwa 30-50% aller Patienten mit Vorhofflimmern mit Marcumar behandelt[57, 58]. Den Hauptgrund dafür stellt die Angst vor Blutungen dar[59-61]. Auch haben Vitamin K Antagonisten eine geringe therapeutische Breite. Aufgrund interindividueller Unterschiede in Pharmakodynamik und Pharmakokinetik muss die Marcumarwirkung in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (INR- oder Quick-Messung). Dabei liegen weniger als 70% der Patienten im angestrebten Zielbereich[62]. Dies bedeutet, je nach Richtung der Abweichung vom Zielbereich, eine erhöhte Thrombengefahr oder ein erhöhtes Blutungsrisiko. Aus diesem Grund haben alternative therapeutische Ansätze, die das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern effektiv senken könnten, eine große klinische Bedeutung.

1.4.3.2 Antithrombozytäre Substanzen und neue Antikoagulantien

Nicht wenige Patienten mit Vorhofflimmern haben auch andere kardiovaskuläre Komorbiditäten und deswegen eine Indikation für Plättcheninhibitoren wie ASS. ASS senkt das Thrombembolierisiko bei Patienten mit Vorhofflimmern[63]. Aber es senkt, bei einer Dosis von 75mg/d, das Risiko weit weniger stark als Vitamin K Antagonisten bei einer INR zwischen 2.0 und 3.0, obwohl das Blutungsrisiko bei dieser Dosis gleich hoch ist[64]. Auch Clopidogrel, egal ob mit oder ohne ASS, senkt das Risiko für Thrombembolien. Aber auch hier ist die Risikoreduktion nicht so stark wie bei den Vitamin K Antagonisten[65, 66]. Eine perioperative Überbrückung der Antikoagulation

bei Marcumar-Patienten wird in der Regel mit NMH vorgenommen. Vielversprechender für die Schlaganfallprophylaxe sind die auf die Gerinnungskaskade wirkenden neuen Medikamente, die eine größere therapeutische Breite besitzen und sich in 2 Klassen aufteilen lassen: die direkten Thrombininhibitoren und die Faktor Xa Inhibitoren[67]. Für Dabigatran als direkten Thrombininhibitor wurde nachgewiesen, dass es bei einer Dosis von 110mg zweimal täglich den Vitamin K Antagonisten hinsichtlich der Risikoreduktion nicht unterlegen ist und zusätzlich mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht. Wenn Dabigatran dagegen in der hohen Dosierung von 150mg zweimal täglich gegeben wird, ist das Blutungsrisiko vergleichbar mit den Vitamin K Antagonisten, aber das relative Risiko eine Embolie oder einen Schlaganfall zu erleiden sinkt signifikant[68]. Ähnlich gute Ergebnisse liefern auch das Apixaban und das Rivaroxaban, wobei Dabigatran die besten Ergebnisse für die Prophylaxe von Schlaganfällen und Minderung der hämorrhagischen Insulte vorweisen kann[69, 70]. Eine grobe Übersicht über diese neuen Substanzen gibt die Tabelle 5.

Tabelle 5 wichtige alternative Antikoagulantien mit Zulassung zur Therapie bei VHF

Substanz	Wirkung	Applikationsform
NMH (z.B. Enoxaparin)	Thrombin- und Faktor Xa-Inhibitor	s.c.
Dabigatran	Thrombininhibitor	p.o
Apixaban	Faktor Xa-Inhibitor	p.o
Rivaroxaban	Faktor Xa-Inhibitor	p.o

1.4.3.3 Individuelles Blutungsrisiko

Das Risiko einer Blutung unter einer blutverdünnenden Therapie beträgt etwa ein Prozent pro Jahr. Bei Patienten über 80 ist das Risiko einer schweren Blutung nochmal deutlich höher und liegt, selbst bei sehr guter medikamentöser Einstellung, bei Männern bei 2,2%/Jahr und bei Frauen bei 1,7%/Jahr. Das Risiko einer intrakraniellen Blutung liegt bei dieser Patientengruppe bei 0,5%/Jahr und das einer tödlichen Blutung bei 0,27%/Jahr.

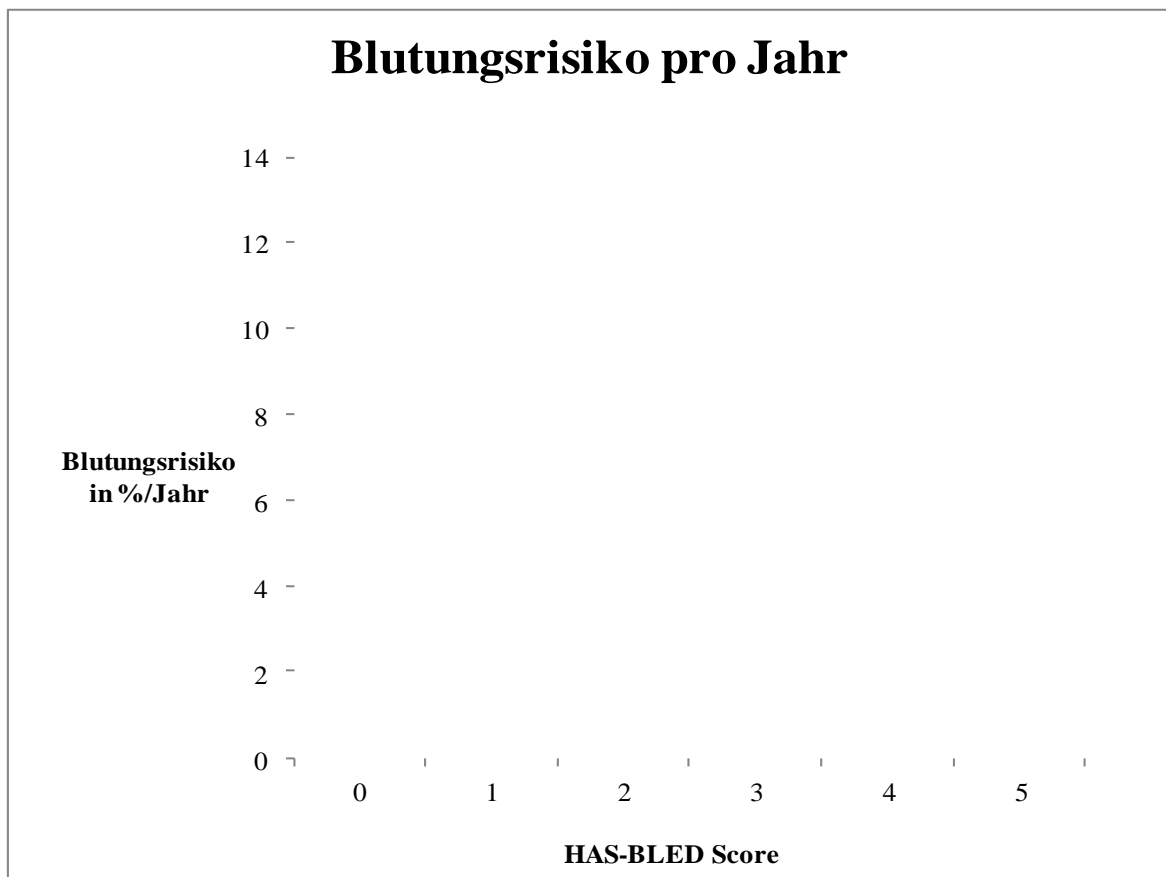
Auch kommt es trotz Antikoagulation in wenigen Fällen zu einem Schlaganfall oder einer TIA. Dies betrifft 1,3% der Männer pro Jahr und 1,6% der Frauen pro Jahr[71].

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos unter einer Therapie mit Antikoagulantien wurde der HAS-BLED Score entwickelt. Ab einem Wert von 3 oder höher besteht ein hohes Blutungsrisiko, was eine besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulantien erfordert. Je nach Risiko muss der Patient dann häufiger überwacht werden, die Dosis wird angepasst oder die Antikoagulation kann nicht fortgeführt, respektive muss beendet werden. Tabelle 6 zeigt die einzelnen Komponenten dieses klinisch leicht anwendbaren Scores[72].

Tabelle 6 HAS-BLED Score

	Vergebene Punkte
Hypertonie	1
Abnormale Nieren- und Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
Schlaganfall	1
Blutung	1
Instabiler INR-Wert	1
Patient > 65 Jahre	1
Drogen oder Alkohol (jeweils 1 Punkt)	1 oder 2
Maximale Punktzahl	9

Mit ansteigendem HAS-BLED Score steigt auch das Blutungsrisiko. So beträgt das Risiko für eine schwere Blutung bei einem Score von 0 oder 1 etwa 1%/Jahr. Bei einem Score von 2 liegt es bei 1,9%/Jahr und ist dann stark ansteigend bei 3 auf 3,7%/Jahr, bei 4 bei 8,7%/Jahr und bei 5 schon bei über 12% Blutungsrisiko pro Jahr[72]. Für die höheren Werte des HAS-BLED Scores gibt es noch keine validen Daten. Es ist jedoch anzunehmen, dass das Blutungsrisiko mit steigendem Score weiter ansteigt.

Abbildung 2 Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom HAS-BLED Score

1.4.4 Entfernen/Ausschalten des Herzohres

Der chirurgische Vorhofohrverschluss kann bei Patienten mit Vorhofflimmern während eines thorakalen Eingriffs, wie einer Herzklappenoperation, vollzogen werden. Dabei wird das Vorhofohr mittels eines Staplers oder per Hand verschlossen[73]. Der Nachteil dieser Methode liegt, neben allgemeinen Komplikationen, in der Gefahr der Nahtinsuffizienz. Der chirurgische LAA-Verschluss kommt nur bei wenigen Patienten im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs, nicht jedoch als Einzelmaßnahme, in Betracht. Bei den verschiedenen Verschlusssystemen wird das linke Vorhofohr interventionell ausgeschaltet. Der Zugang dieser Systeme erfolgt venös über die Leiste, und über eine Transseptalpunktion kann der selbstexpandierende Occluder unter Röntgenkontrolle in den linken Vorhof und das Vorhofohr eingebracht werden.

Vier verschiedene Devices wurden bisher für den perkutanen, transseptalen Vorhofohrverschluss eingesetzt. Das Percutaneous LAA Transcatheter Occlusion (PLAATO)-Device, der Amplatzer Septal Occluder, das Watchman-Device und der Amplatzer Cardiac Plug. Im Gegensatz zu den symptomatischen Patienten die meist einer Kardioversion zugeführt werden, sind die Mehrzahl der Patienten die eine Occlusion erhalten asymptomatisch oder in ihrem Leben nur unwesentlich durch ihr VHF beeinträchtigt. Wichtige Gründe für den Vorhofohrverschluss und gegen eine gerinnungshemmende Therapie sind eine geplante oder vorhandene 3-fach-Antikoagulation, Blutungen unter oraler Antikoagulation oder rezidivierende Embolien unter oraler Antikoagulation.



Abbildung 3 Links das nicht mehr verfügbare PLAATO-Device (A), dann der Amplatzer Septal Occluder(B) und rechts die beiden derzeit verfügbaren Devices: das Amplatzer-(C) und ganz rechts das Watchman-Device(D)

Übernommen von www.sciencedirect.com

1.4.4.1 PLAATO-Device

Das PLAATO-Device war das erste System für einen interventionellen Vorhofohrverschluss und wurde 2001 erstmals einem Patienten implantiert[74]. Es wurde erfolgreich in nicht-randomisierten Studien an ca. 200 Patienten getestet, wobei die größte Studie von Ostermayer et al, 111 Patienten umfasste und das Device bei 108 dieser Patienten erfolgreich implantiert werden konnte[75]. In diesen Studien zeigte sich bereits die gute Handhabung eines solchen Verschlusssystems, dennoch wurde es später vom Markt genommen. Dafür verantwortlich waren ökonomische Gründe[75-77].

1.4.4.2 Amplatzer Septal Occluder

Ursprünglich entwickelt für den Verschluss des Vorhofseptumdefektes und des offenen Foramen ovales, wurde es auch bei einigen wenigen Patienten für den Vorhofohrverschluss eingesetzt. Zum ersten Mal geschah dies im Jahre 2002[78]. Wegen der vielversprechenden Ergebnisse wurde das System dann weiterentwickelt zum Amplatzer Cardiac Plug.

1.4.4.3 Amplatzer Cardiac Plug

Das Amplatzer-Device besteht aus einem selbst-expandierendem, dreiteiligen Nitinolgeflecht mit Polyestermembran und einem distalen, zylinderförmigen Anker. Dieser ist mit Häkchen ausgestattet und setzt sich im Hals des linken Vorhofohres fest. Neben dem Anker besteht das Device noch aus einer flexiblen Taille und einem um 4 mm größeren Schirmchen, welches den Eingang zum Herzohr versiegelt. Ähnlich einem Schnuller bei einem Säugling. Das Amplatzer Cardiac Plug gibt es in acht verschiedenen Größen, jeweils in 2 mm Abstufung. Große Amplatzer Studien gibt es erst seit wenigen Jahren, wie die „ACP cohort study in Europe“ mit 143 Patienten. Die anfänglichen Ergebnisse sind wie beim Watchman Device vielversprechend, jedoch handelt es sich hierbei um nicht-randomisierte Studien.

1.4.4.4 Watchman-Device

Im August 2002 wurde in Deutschland das erste Watchman-Device in Siegburg implantiert[79]. Das Device hat einen selbst-expandierenden Nitinolrahmen, welcher von einer Polyethylen-Oberfläche bespannt wird, und es besitzt Häkchen zur besseren Fixierung im Herzohr. Es ist in fünf Größen erhältlich und wurde im Rahmen großer Studien wie der Protect AF Studie und der CAP Studie verwendet. Die Protect AF Studie ist die größte Studie zu diesem Device. Während dieser Studie wurden 707 Patienten randomisiert und mehr als 400 Devices implantiert, die Nachbeobachtungszeiten betragen mittlerweile mehrere Jahre, so dass aktuell die aussagekräftigsten Ergebnisse für das Watchman Device vorliegen[80, 81].

1.5 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, alle mit einem perkutanen, transseptalen Vorhofohrverschluss versorgten Patienten im Follow Up (45 Tage, 6 Monate und 12 Monate) zu beobachten. Dies geschah hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte. Die primären Endpunkte dieser Studie waren der Implantationserfolg, die Todesrate, die Anzahl an Thrombembolien und Blutungskomplikationen, sowie die Häufigkeit des Absetzens der Antikoagulation. Die sekundären Endpunkte beziehen sich auf die Device-Kompression im Verlauf, den Device-Überstand, den Jet seitlich des Devices und dem Vorhandensein von Auflagerungen auf dem Device.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine prospektiv durchgeführte Studie. Insgesamt wurde bei 54 Patienten zwischen November 2010 und August 2013 ein interventioneller Verschluss/Versuch des Verschlusses des linken Herzohres vorgenommen. Alle 54 Patienten hatten einen CHA2DS2-VASc-Score von mindestens 1 oder höher.

2.2 Voruntersuchungen

Vor der Intervention wurde bei allen Patienten die Anamnese und der körperliche Status erhoben und die Patienten wurden ausführlich über die Prozedur aufgeklärt. Außerdem erhielten die Patienten zur Planung der Prozedur ein TEE und ein CT des Herzens zur Darstellung des Vorhofohres.

2.3 Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte umfassen den Implantationserfolg, das Auftreten von Thrombembolien oder Blutungskomplikationen während eines 12 Monats-Follow Ups, sowie das erfolgreiche Absetzen der Antikoagulation nach 45 Tagen. Außerdem wurde die Mortalität innerhalb der ersten 12 Monate erfasst.

2.4 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassen die Device-Kompression im Verlauf, den Device-Überstand, den Jet seitlich des Device und Auflagerungen auf dem Device.

2.5 Technik des perkutanen, transseptalen Verschlusses des linken Herzohres

Die Implantation des Devices erfolgt im Herzkatheterlabor durch einen Facharzt für Kardiologie. Ziel der Prozedur ist das Ausschalten des linken Vorhofohres und damit das zuverlässige Verhindern von Thrombembolien aus dem LAA mit nachfolgendem Apoplex oder systemischer Embolie. Sowohl beim Amplatzer-, als auch beim Watchman-Device, handelt es sich um einen Katheter gestütztes Vorhofohrverschlussystem. Das jeweilige Implantationssystem besteht aus einem Implantat und dem entsprechenden Applikationskatheter. Abbildung 4 zeigt beispielhaft ein mit dem Applikationskatheter verbundenes Watchman-Device.



Abbildung 4 mit dem Applikationskatheter verbundenes Watchman-Device

Quelle: Boston Scientific

Das Watchman-Device besteht aus einem selbst-expandierendem Nitinol-Rahmen mit 10 kleinen Haken zur besseren Fixierung des Devices und einem Polyethylen-Schirm. Dieser PET-Schirm bedeckt die Oberfläche des Devices und verhindert somit, dass mögliche Thromben aus dem LAA in den großen Kreislauf gelangen und zu schweren Komplikationen wie einem Apoplex führen. Abbildung 6 zeigt ein Watchman-Device nach Implantation. Das Device ist in fünf Größen (Watchman – 21, 24, 27, 30, und 33 mm) erhältlich, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7 verfügbare Watchman Größen

Maximale LAA- Weite in mm	Watchman Device-Größe in mm
17-19	21
20-22	24
23-25	27
26-28	30
29-31	33

Auch das Amplatzer-Device besteht aus einem selbst-expandierendem Nitinolgeflecht und besitzt Häkchen zur besseren Fixierung im Herzohr, unterscheidet sich vom Watchman aber durch den zweiteiligen Aufbau. Es besteht aus einem distalen, zylinderförmigen Anker, auch Lobe genannt. Nach proximal hin folgt dann eine Taille und nach dieser ein Schirmchen (Disc), welches 4 oder 6 Millimeter größer ist als der Anker und den Eingang zum Herzohr verschließt. Die Disc verschließt dabei den Eingang zum Herzohr während der Corpus im Herzohr fixiert ist (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5 Amplatzer Cardiac Plug

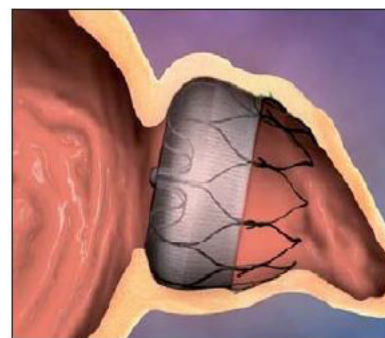


Abbildung 6 Watchman-Device

Beim Amplatzer-Device gibt es den Lobe in 8 verschiedenen Größen, die Disc ist immer etwas größer (4-6 mm) als der Lobe. Der Zusammenhang zwischen der maximalen Ostiumweite und der Entscheidung für die richtige Device-Größe ist in der Tabelle 8 dargestellt. Es handelt sich hierbei um Hersteller-Empfehlungen. Durch die Wahl einer Device-Größe, die die Weite des LAA-Ostium übersteigt, soll eine Device-Kompression von ca. 20% nach Implantation erreicht werden.

Tabelle 8 verfügbare Amplatzer Größen

Maximale LAA-Weite in mm	Amplatzer Device-Größe in mm
12,6-14,5	16
14,6-16,5	18
16,6-18,5	20
18,6-20,5	22
20,6-22,5	24
22,6-24,5	26
24,6-26,5	28
26,6-28,5	30

Bei beiden Devices kann durch die verschiedenen Größen auf die individuelle Herzanatomie des Patienten eingegangen werden und für jeden Patienten wird die bestmögliche Größe gewährleistet, wobei sich beim Watchman-Device die maximale Ostiumgröße zwischen 17 mm und 31 mm befinden muss, für das Amplatzer-Device zwischen 12,6 und 28,5 mm. Für sehr kleine Größen wird man demnach ein Amplatzer-Device, für Größen über 28,5 mm ein Watchman-Device verwenden. Schon vor der Implantation erfolgt eine TEE, um Thromben auszuschließen und die benötigte Device-Größe zu bestimmen. Die LAA-Öffnung wird dabei in mindestens 4 verschiedenen Blickwinkeln ermittelt (0°, 45°, 90°, 135°), wodurch die Größe sehr genau bestimmt werden kann.

Weiterhin wird auch die Tiefe des LAAs gemessen. Die Tiefe des LAAs an der Platzierungsstelle sollte mindestens so groß sein, wie der maximale Ostiumdurchmesser, wenn ein Watchman-Device implantiert werden soll. Da ein Amplatzer-Device flacher ist, kann dieses auch in nicht ganz so tiefen Herzohren platziert werden. Ein möglicherweise schwierig auszuschaltendes Herzohr zeigt Abbildung 7. Beim „Broccoli“-Typ besitzt das LAA nur eine begrenzte Gesamtlänge, was häufig die Implantation

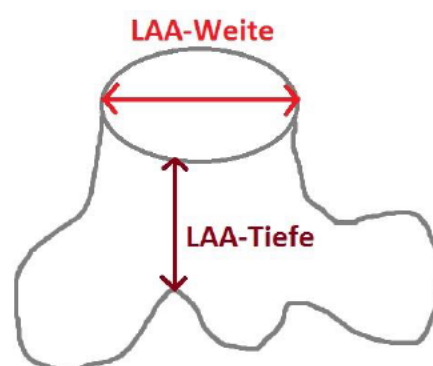


Abbildung 7 Broccoli-förmiges LAA mit multiplen Lappen und geringer Tiefe

des Devices erschwert. Es gibt bei diesem Typ mehrere Lappen, auch mit weiteren Zusatzlappen und Verzweigungen. Zusätzlich zur begrenzten Gesamtlänge wird der Verschluss des LAA durch ein Device auch durch diese Lappen erschwert. Ein gutes

„Abdichten“ und damit Ausschalten des LAAs aus dem großen Kreislauf ist dadurch nicht immer sicher möglich. Auch im Laufe des Tages gibt es gewisse, insbesondere volumenabhängige, Schwankungen was die Größe des Herzohres betrifft. Dies kann die Bestimmung der passenden Device-Größe erschweren. Der Windsock oder Chicken-Wing Typ eignet sich am besten für den LAA-Verschluss.

Die Implantation eines solchen LAA-Verschlusssystems erfolgt normalerweise unter Vollnarkose und transösophagealer Ultraschallkontrolle in einem Herzkatheterlabor. Alternativ kann man die Prozedur aber auch in Lokalanästhesie und intrakardialer Ultraschallkontrolle durchführen. Der Vitamin K Antagonist/ andere Antikoagulantien sollte gegebenenfalls pausiert und zur besseren Steuerung auf Heparin umgestellt werden, die INR sollte um 2.0 oder darunter liegen.

Bei der Prozedur erfolgt zuerst die Punktion der rechten Vena femoralis communis. Dann wird der Katheter über die Vena cava inferior bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Die Katheterisierung des linken Vorhofs erfolgt über eine transseptale Punktion und nachfolgendem Vorschieben der Zuführschleuse des Verschlusssystems in den linken Vorhof, dies zeigt exemplarisch die Abbildung 8. Über diese Zuführschleuse/Einführschleuse wird dann der Katheter in das LA vorgeschoben. Wenn sich der Katheter im linken Vorhof befindet, stellt man das linke Vorhofrohr unter Röntgenkontrolle durch Kontrastmittel dar. Nachdem der Durchmesser des Eingangs des LAA gemessen wurde, wählt man die entsprechende Größe des Systems, schiebt es durch die Schleuse vor und setzt das Device frei, dies zeigt exemplarisch die Abbildung 9 für ein Amplatzer-Device.

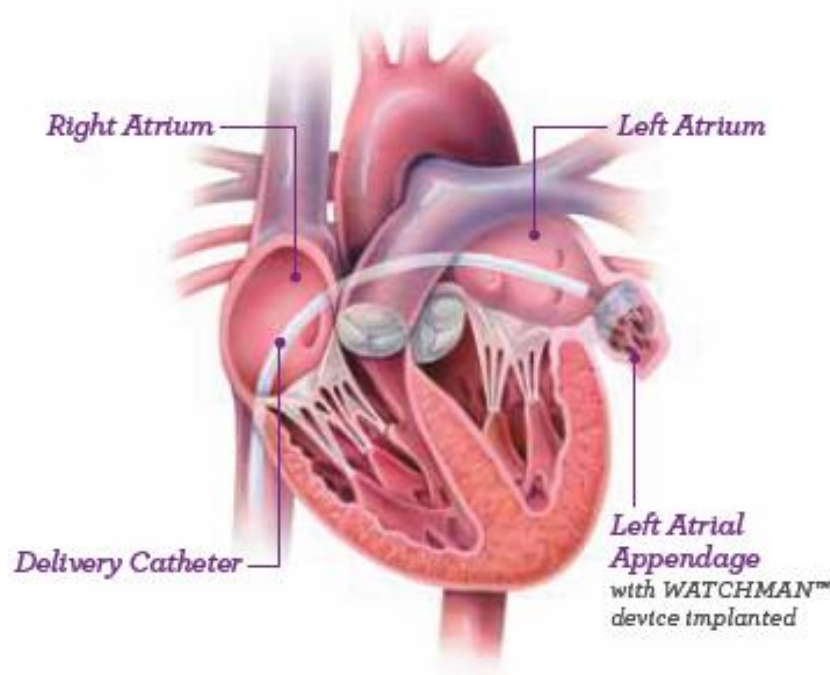


Abbildung 8 Darstellung des transseptalen Zugangsweges
Übernommen von www.bostonscientific.com/watchman-eu

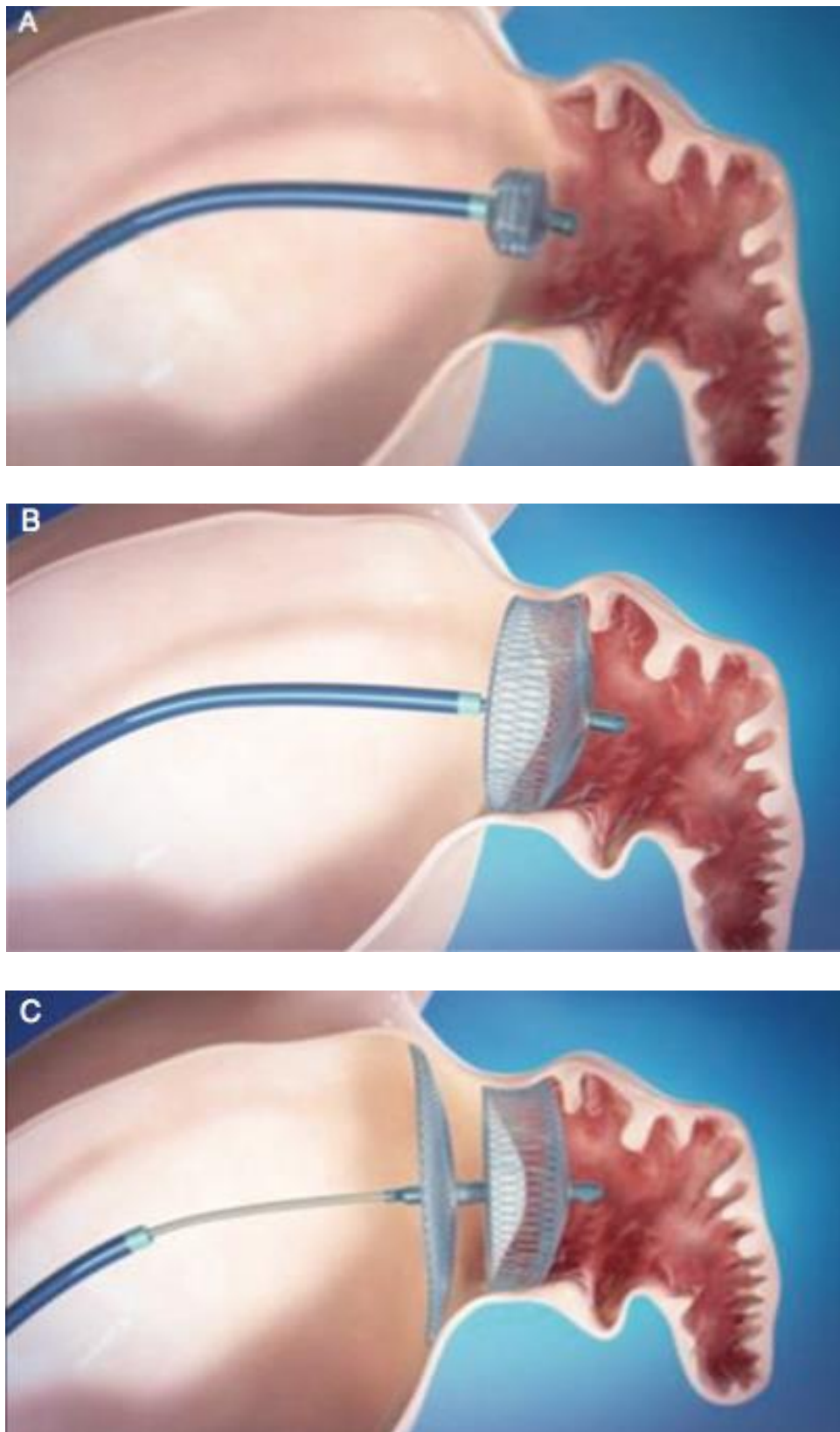


Abbildung 9 Platzieren eines Amplatzer Devices

Übernommen von www.eplabdigest.com

Dieses „krallt“ sich durch die kleinen Häkchen im Gewebe fest, was zur Verankerung des Devices führt und eine Dislokation/Embolisation unwahrscheinlich werden lässt. Das Resultat wird angiographisch und per TEE auf Sitz, Verschluss des LAA und Restfluss um das Device kontrolliert. Wurde das Device zu proximal in Bezug zum LAA-Ostium implantiert, dann sitzt es meist nicht stabil genug, bedingt durch die geringe Kompression und steht in das Atrium hervor. Bei einem zu distalem Sitz können Zusatzlappen nicht verschlossen sein, das Device dichtet nicht komplett ab, oder es besteht noch ein Restfluß im Herzohr durch die tiefe Lage im LAA. Sollte das Ergebnis nicht zufriedenstellend sein, so kann das Device wieder geborgen und in besserer Position freigesetzt werden, oder es wird eine andere Größe verwendet. Wenn das Ergebnis zufriedenstellend ist, wird das Device freigesetzt.

Nach dem Platzieren des Devices in das LAA wird dieses verschlossen. Anschließend bildet sich auf dem Device eine Fibrinabdeckung, diese wird mit der Zeit organisiert und es bildet sich so ein Endokardüberzug auf dem Device. Durch diesen Überzug von körpereigenem Gewebe wird das LAA vollständig vom LA und somit auch vom Kreislauf abgetrennt. Nach dem Eingriff kann man dem Patienten optional Protamin zur Antagonisierung des Heparins geben. Der Patient wird nach dem Eingriff in Intervallen hinsichtlich Hämatomen oder anderen Hinweisen für eine Blutung untersucht und die Vitalwerte werden durch einen Monitor überwacht. Dazu gehören das Überwachen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung. Blutdruck und Herzfrequenz sollten bis wenigstens 6 Stunden nach dem Eingriff überwacht werden. Sobald der Patient aufgewacht ist, erfolgt eine neurologische Untersuchung. Nach der Prozedur erhalten die Patienten, in Anlehnung an die PROTECT-AF-Studie, eine 45-tägige Therapie mit einem Vitamin K Antagonisten wie Marcumar (Ziel INR zwischen 2.0 und 3.0)[80]. Auf diese folgt eine 6 monatige Therapie mit ASS und Clopidogrel, gefolgt von einer lebenslangen Therapie mit ASS. Bei Kontraindikationen für Marcumar kann für die ersten 45 Tage im Einzelfall auch auf eine antithrombozytäre Therapie ausgewichen werden, wie z.B. ASS zusammen mit Clopidogrel. Das Fortführen einer suffizienten antithrombozytären Therapie über 45 Tage hinaus ist deshalb notwendig, da nach 45 Tagen noch keine vollständige Endothelialisierung stattgefunden hat. Dies geschieht erst nach mehreren Monaten[79].

Die Komplikationen dieser Intervention, die erwähnt werden müssen, sind die Perikardtamponade, die Device-Embolie und die Luft- oder Thrombembolie, sowie eine Nachblutung im Bereich des Zugangsweges der Leiste. All diese Komplikationen sind selten, und wie bei jeder operativen oder interventionellen Therapie vom Operateur und dessen interventioneller Erfahrung abhängig.

2.6 Nachuntersuchungen

Nach 45 Tagen erhalten die Patienten eine erneute transösophageale Echokardiographie und ein CT, um den Sitz und das „Abdichten“ des Watchman-Devices zu überprüfen und die aktuelle Thrombosierung des Devices und des LAA zu beurteilen. Um das Abdichten des LAAs zu kontrollieren, wird im TEE, sofern vorhanden, die Größe des Jets seitlich des Devices gemessen. Gleichzeitig wird beurteilt und überprüft, ob schon eine vollständige Thrombosierung des LAAs stattgefunden hat. Bei zufriedenstellendem Ergebnis konnte die Antikoagulation mit Marcumar nach diesen 45 Tagen beendet werden und es wurde für 6 Monate eine duale Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel fortgeführt. Nach Ablauf der 6 Monate mussten die Patienten nur noch ASS einnehmen[75, 76]. Wenn ein Fluss um das Device von mehr als 5 Millimetern gemessen wurde, sollte Marcumar noch solange weiter gegeben werden, bis der gemessene Fluss um das Device kleiner als 5 Millimeter war.

3 Ergebnisse

Zwischen November 2010 und August 2013 haben sich am Deutschen Herzzentrum München 54 Patienten einem interventionellen Vorhofohrverschluss durch ein Watchman- oder ein Amplatzer-Device unterzogen.

3.1 Baselinecharakteristika

Tabelle 9 stellt die wesentlichen Baselinecharakteristika für Watchman und Amplatzer tabellarisch dar.

Tabelle 9 Baselinecharakteristika

Charakteristika der Studienpopulation	Gesamt n=54	Watchman n=41	Amplatzer n=13
Charakteristika			
Mittleres Alter (\pm SD)	74,9 \pm 8,1 Jahre	74,6 \pm 8,6 Jahre	75,7 \pm 6,3 Jahre
Männliche Patienten n(%)	36 (66,7%)	27 (65,9%)	9 (69,2%)
Weibliche Patienten n(%)	18 (33,3%)	14 (34,1%)	4 (30,8%)
VHF-Art			
paroxysmal n(%)	23 (42,6%)	17 (41,5%)	6 (46,2%)
persistierend n(%)	19 (35,2%)	16 (39,0%)	3 (23,1%)
permanent n(%)	12 (22,2%)	8 (19,5%)	4 (30,8%)
Belastbarkeit			
NYHA \leq 2	40 (74,1%)	30 (73,2%)	10 (76,9%)
NYHA > 2	14 (25,9%)	11 (26,8%)	3 (23,1%)

Charakteristika der Studienpopulation	Gesamt	Watchman	Amplatzer
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie n(%)	50 (92,6%)	38 (92,7%)	12 (92,3%)
Hyperlipoproteinämie n(%)	41 (75,9%)	31 (75,6%)	10 (76,9%)
Diabetes mellitus n(%)	18 (33,3%)	13 (31,7%)	5 (38,5%)
(ehemaliger) Nikotinabusus n(%)	19 (35,2%)	12 (29,3%)	7 (53,8%)
Positive Familienanamnese n(%)	16 (29,6%)	31 (31,7%)	3 (23,1%)
Alter ≥ 75 Jahre n(%)	27 (50,0%)	21 (51,2%)	6 (46,2%)
TIA /Schlaganfall in der Vorgeschichte n(%)	20 (37,0%)	13 (31,7%)	7 (53,8%)
BMI ≥ 30 kg/m ² n(%)	12 (22,2%)	8 (19,5%)	4 (30,8%)
Mittlerer CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (\pm SD)	4,70 \pm 1,66	4,51 \pm 1,69	5,31 \pm 1,44
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score Niedriges Risiko (< 3 Punkte)	6 (11,1%)	6 (14,6%)	0 (0,0%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score Hohes Risiko (≥ 3 Punkte)	48 (88,9%)	35 (85,4%)	13 (100,0%)
Blutungsrisiko und Antikoagulation			
Mittlerer HAS-BLED Score (\pm SD)	3,17 \pm 1,04	3,05 \pm 1,09	3,54 \pm 0,78
HAS-BLED Score Niedriges Risiko (< 3 Punkte)	14 (25,9%)	14 (34,1%)	0 (0,0%)
HAS-BLED Score Hohes Risiko (≥ 3 Punkte)	40 (74,1%)	27 (65,9%)	13 (100,0%)
ASS n(%)	43 (79,6%)	31 (75,6%)	12 (92,3%)
Clopidogrel n(%)	16 (29,6%)	15 (36,6%)	1 (7,7%)
Marcumar n(%)	43 (79,6%)	32 (78,0%)	11 (84,6%)
Andere Antikoagulantien n(%)	4 (7,4%)	3 (7,3%)	1 (7,7%)
Duale Therapie n(%)	15 (27,8%)	14 (34,1%)	1 (7,7%)
Triple Therapie n(%)	11 (20,4%)	10 (24,4%)	1 (7,7%)

Charakteristika der Studienpopulation	Gesamt	Watchman	Amplatzer
Indikation zum Vorhofohrverschluss			
Schwere Blutungen unter Marcumar	19 (35,2%)	12 (29,3%)	7 (53,8%)
Triple Therapie	12 (22,2%)	11 (26,8%)	1 (7,7%)
KI für OAC	7 (13,0%)	3 (7,3%)	4 (30,8%)
Ablehnung einer OAC durch den Patienten	11 (20,4%)	11 (26,8%)	0 (0,0%)

Duale Therapie:

Triple Therapie:

KI für OAC:

ASS und Clopidogrel

ASS, Clopidogrel und Marcumar

Kontraindikation für orale Antikoagulantien

Demographische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $74,9 \pm 8,1$ Jahre, der jüngste Patient war 52 Jahre alt, der älteste Patient 87 Jahre. Das Verhältnis der Geschlechter zueinander war zwei zu eins zugunsten der Männer. Insgesamt erhielten 36 (66,7%) Männer einen Occluder und 18 (33,3%) Frauen.

Art des Vorhofflimmerns

23 der 54 Patienten litten unter paroxysmalem VHF. Dieses war mit 42,6% die häufigste Art von Vorhofflimmern. Danach folgt das persistierende VHF mit 35,2%, bzw. 19 Patienten und an dritter Stelle steht das permanente VHF mit 22,2%, bzw. 12 Patienten. 17 (31,5%) der 54 Patienten waren unter Vorhofflimmern symptomatisch.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

An einem Hypertonus litten 50 (92,6%) der 54 Patienten. An Diabetes litten 18 (33,3%) von 54 Patienten und an einem erhöhten Cholesterinwert 41 (80,4%) Patienten. 16 (29,6%) Patienten hatten eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, 20 (37,0%) Patienten hatten schon einmal einen Schlaganfall und/oder eine TIA. Von den 54 Patienten waren 12 (22,2%) übergewichtig mit einem BMI von > 30 .

kg/m² und 2 (3,7%) untergewichtig mit einem BMI von < 18,5 kg/m². 15 (27,8%) Patienten waren Exraucher, 4 (7,4%) Patienten waren immer noch aktive Raucher.

Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score)

Als aussagekräftiger Wert für das Schlaganfallrisiko wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score berechnet. Im Mittel ergab sich ein CHA₂DS₂-VASc-Score von $4,70 \pm 1,66$, bei Werten zwischen 1 und 8 Punkten.

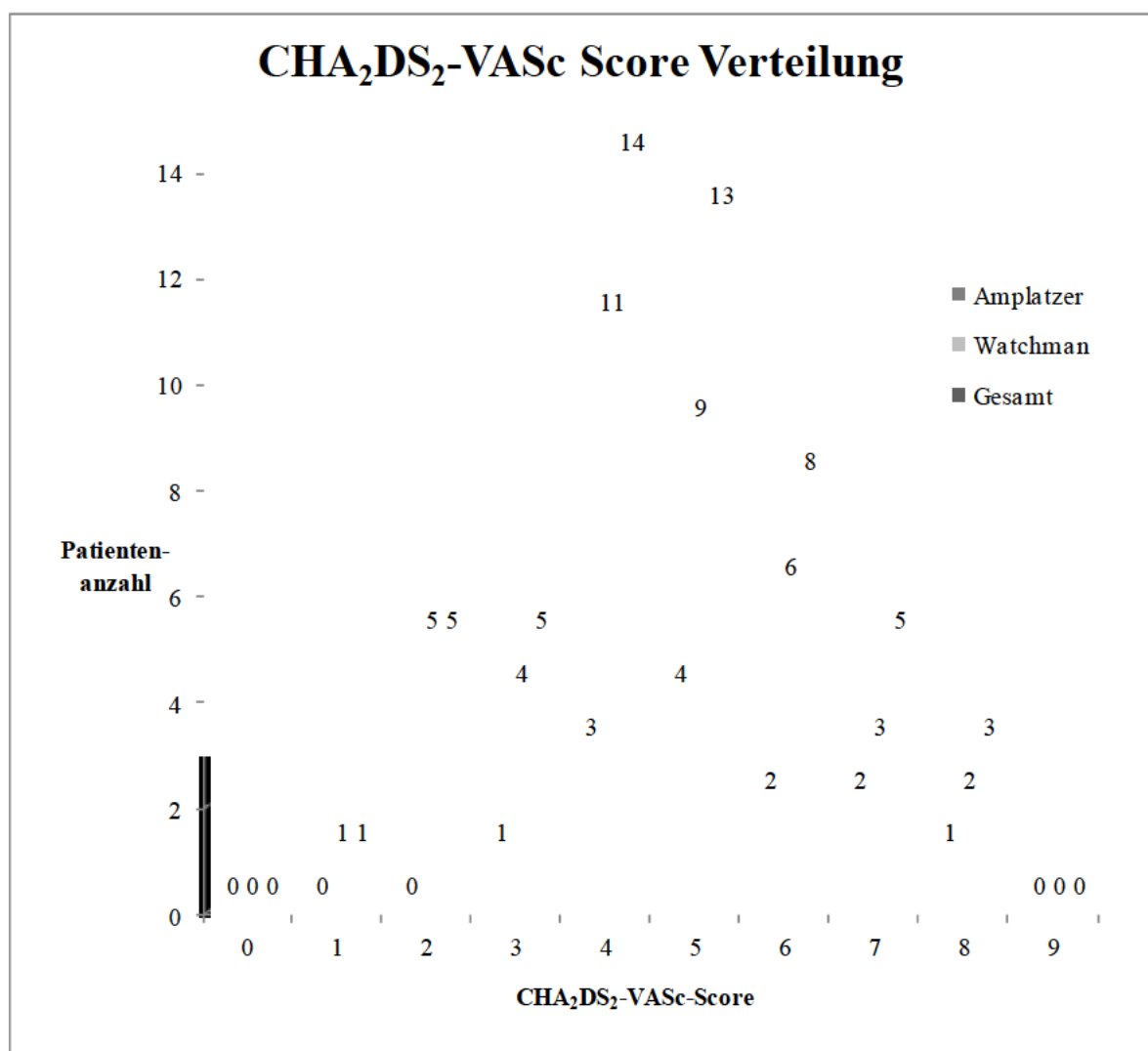


Abbildung 10 CHA₂DS₂-VASc-Score Verteilung

Insgesamt hatten mehr Amplatzer-Patienten ein hohes Risiko (13, bzw. 100,0%), als die Patienten, die ein Watchman-Device erhalten sollten (35, bzw. 85,4%). Eine genaue Wiedergabe der Verteilung des CHA₂DS₂-VASc-Scores unter den 54 Patienten zeigt Abbildung 10. Aus Abbildung 10 ist ersichtlich, dass 50% (27) der Patienten einen

CHA₂DS₂-VASc-Score von 4 oder 5 hatten. Nur wenige Patienten hatten ein eher niedriges Schlaganfallrisiko bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von weniger als 3 Punkten. Dies betraf 6 der 54 Patienten (11,1%). Patienten mit einem Score von 0 kamen nicht vor, da nur Patienten mit einem Score von wenigstens 1 eine Intervention erhielten. Der Großteil der Patienten (48, bzw. 88,9%) hatte ein hohes Schlaganfallrisiko mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von über 2 Punkten.

Blutungsrisiko (HAS-BLED Score)

Für das Blutungsrisiko wurde der HAS-BLED Score verwendet. Aus Abbildung 11 ist ersichtlich wie hoch dieses Risiko bei den 54 Patienten war.

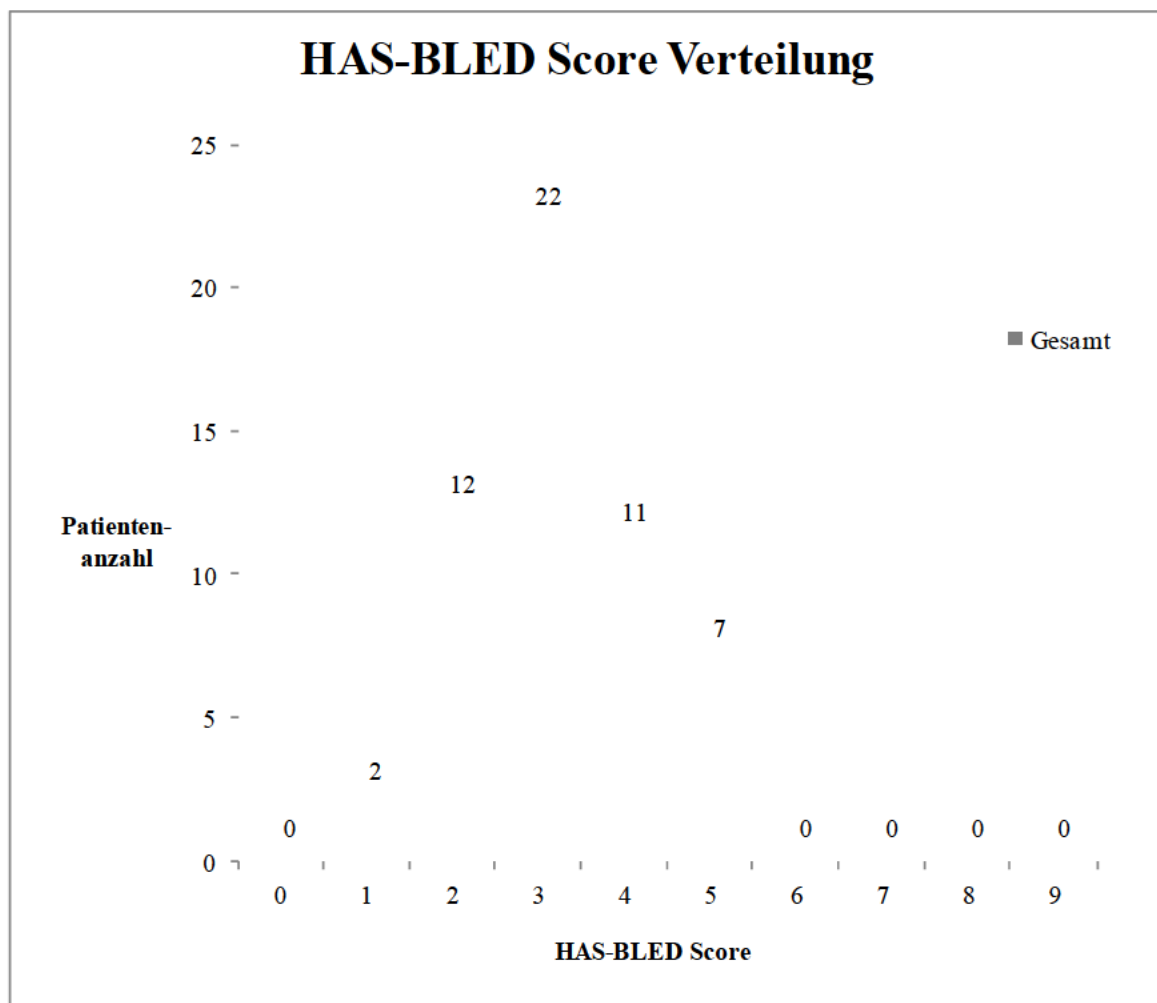


Abbildung 11 HAS-BLED Score Verteilung

Da nur Patienten mit einem Score von mindestens 1 in die Studie aufgenommen wurden, gibt es keine Patienten mit einem Score von 0. Die meisten Patienten (40, bzw. 74,1%) hatten einen Score von über 2 Punkten, was einem hohen Blutungsrisiko entspricht und

besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulantien erfordert. Der Großteil der Patienten verteilt sich auf einen Score von 2-4 (45 Patienten, bzw. 83,3%). Extrem hohe Werte traten nicht auf. Der höchste Wert betrug 5 und betraf 7 Patienten, was 13 Prozent der Studienpopulation ausmacht. Auch beim HAS-BLED Score waren mehr Amplatzter-Patienten (13, bzw. 100,0%) als Watchman-Patienten (27, bzw. 65,9%) einem hohen Risiko ausgesetzt.

Antikoagulation und Antithrombozytäre Therapie

Marcumar nahmen 43 (79,6%) der 54 Patienten ein, ASS ebenfalls 43 (79,6%) Patienten, Clopidogrel 16 (29,6%) Patienten und 4 (7,4%) Patienten nahmen andere Antikoagulantien, bzw. andere antithrombozytäre Medikamente ein. Eine Dreifachtherapie mit Marcumar, ASS und Clopidogrel lag zum Interventionszeitpunkt bei 11 (20,4%) Patienten vor, bei 4 (7,4%) Patienten eine duale Therapie mit ASS und Clopidogrel. 11 (20,4%) Patienten wurden nicht mit Marcumar antikoaguliert. 5 (9,3%) dieser Patienten nahmen kein Marcumar, weil es darunter schon einmal zu schweren Blutungen gekommen war. Bei weiteren 5 (9,3%) bestanden Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation (Aortendissektion, hohes Sturzrisiko) und ein Patient (1,9%) nahm an einer Studie für Rivaroxaban teil und erhielt deswegen kein Marcumar. Von diesen 11 Patienten die kein Marcumar einnahmen erhielten 3 eine duale Therapie mit ASS und Clopidogrel, 3 Patienten Heparin s.c., ein Patient Rivaroxaban, ein Patient ASS in Verbindung mit Dabigatran, ein Patient nur Dabigatran und drei Patienten nur ASS.

Vorhofohrverschluss

Die häufigsten Gründe für eine Okklusion des Herzohres war die Notwendigkeit einer Triple-Therapie, Blutungen unter Marcumar oder eine Kontraindikation für orale Antikoagulantien. Dies betraf insgesamt 38 (70,4%) Patienten. 11 (20,4%) Patienten lehnten eine dauerhafte Antikoagulation ab. Dies geschah in den meisten Fällen wegen des hohen Blutungsrisikos.

3.2 Primäre Endpunkte

3.2.1 Implantationserfolg

Bei 50 der 54 Patienten konnte erfolgreich ein Occluder implantiert werden. Dies betrifft alle Amplatzer-Devices (100,0%) und 37 der 41 Watchman-Devices (90,2%). Die technische Erfolgsrate betrug somit 92,6%. Bei den erfolgreichen Implantationen wurde bei 2 (4,0%) Patienten ein Perikarderguß ohne hämodynamische Relevanz festgestellt. Dies betraf eine 85 jährige Patientin und einen 81 jährigen Patienten. Bei den 50 erfolgreichen Implantationen gelang eine erfolgreiche Implantation beim 1. Versuch bei 28 (56,0%) Patienten. Bei 12 (24,0%) Patienten musste dasselbe Schirmchen neu platziert werden und bei 10 (20,0%) Patienten konnte ein Device einer anderen Größe erfolgreich implantiert werden.

Bei den 4 erfolglosen Implantationsversuchen kam jeweils ein Watchman-Device zum Einsatz. Bei einem 64 und einem 81 Jahre alten Patienten wurde die Implantation eines Watchman-Devices abgebrochen, da auch durch verschiedene Devicegrößen keine zufriedenstellende Abdichtung zu erreichen war. Eine 77 jährige Patientin und ein 79 jähriger Patient erlitten durch Perforation des LAAs einen hämodynamisch wirksamen Perikarderguß mit nachfolgender operativer Versorgung bei beiden Patienten. Hierbei verstarb der 79 jährige Patient kurz nach der Operation.

Bei 6 (11,1%) der 54 Patienten wurde während der Prozedur eine erfolgreiche Kardioversion durchgeführt.

3.2.1.1 Anatomie und Größe des Herzohres

In dieser Studie haben wir uns, wie oben beschrieben, an der anatomischen Einteilung der Herzohren nach Betts orientiert. Am häufigsten kam bei unseren Patienten der Chicken Wing-Typ vor. Diesen Typ wiesen 21 (38,9%) der 54 Patienten auf. Danach folgen der Broccoli- (18 bzw. 33,3%) und der Windsock-Typ (15 bzw. 27,8%). Bei den meisten Patienten (28 bzw. 51,9%) war nur ein Lappen im linken Herzohr vorhanden, bei den restlichen 26 (48,1%) Patienten gab es mehr als einen Lappen.

Der maximale Ostiumdurchmesser betrug vor der Device-Implantation im Durchschnitt $21,8 \pm 3,8$ mm. Die Werte lagen dabei zwischen 14,0 und 32,0 mm. Die Tiefe der Herzhöhlen variierte zwischen 16,0 mm und 38,0 mm bei einer mittleren Tiefe des Vorhofohrs von $28,1 \pm 4,9$ mm. Diese Werte waren entscheidend für die Wahl des Devices, da das Watchman-Device für eine gegebene Ostiumweite eine Mindesttiefe erfordert.

3.2.1.2 Implantierte Devices

Am Deutschen Herzzentrum München wurden die 2 derzeit verfügbaren Devices verwendet, das Watchman und das Amplatzer Device. Insgesamt war bei 41 (75,9%) Patienten ein Watchman Device geplant, beim Amplatzer Device waren es 13 (24,1%) Patienten. Bei den Watchman Devices wurde am häufigsten die Größe 24 mm verwendet (12 Devices, entspricht 30,8% aller Watchman-Devices), bei den Amplatzer Devices ebenfalls die Größe 24 mm (4 Devices, bzw. ebenfalls 30,8%). Eine genauere Übersicht hinsichtlich der vor der Intervention bestimmten max. Ostiumweite und der letztlich implantierten Devices geben die Abbildungen 12 und 13 wieder.

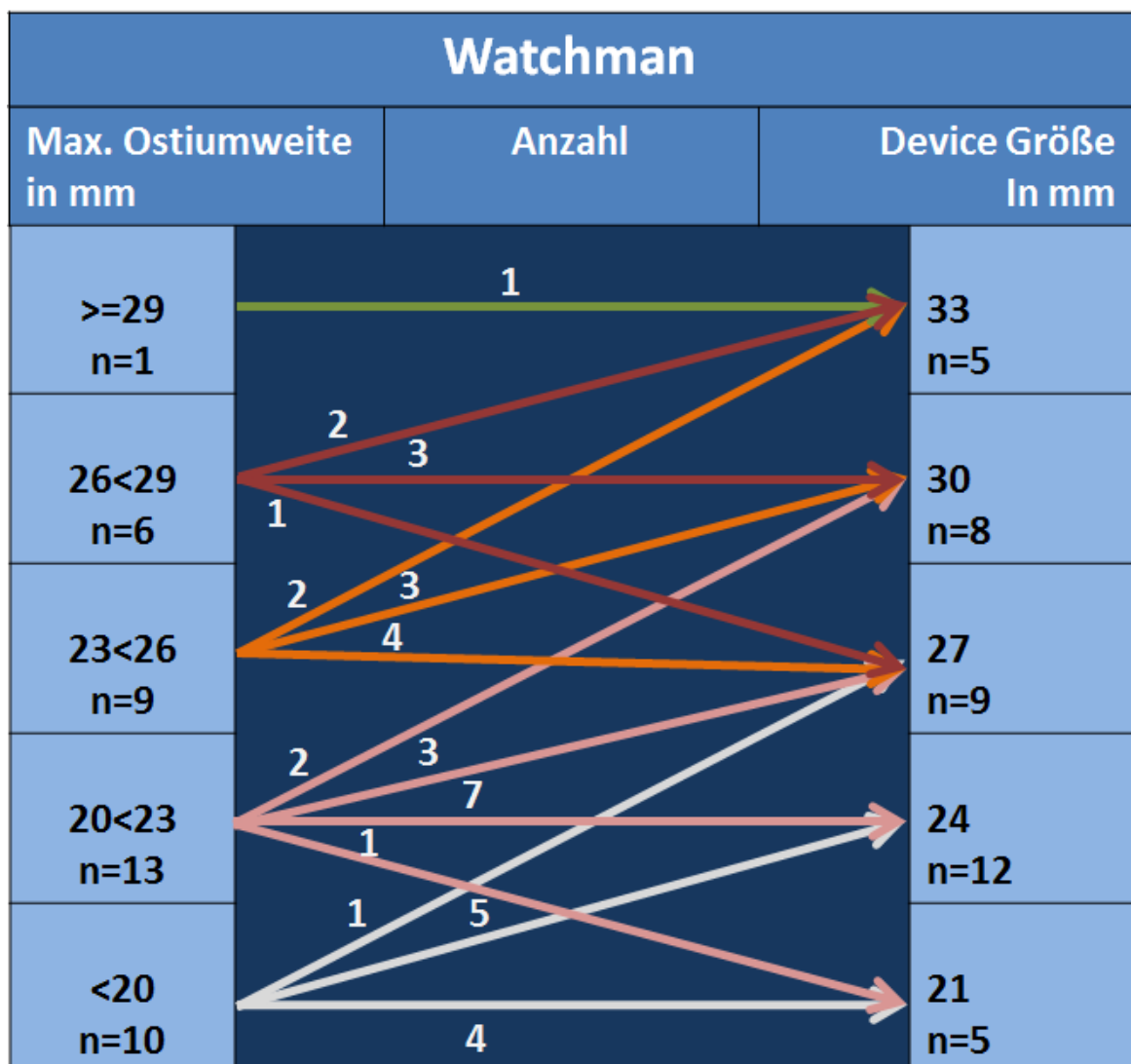


Abbildung 12: Max. Ostiumweite und implantierte Devices, Watchman

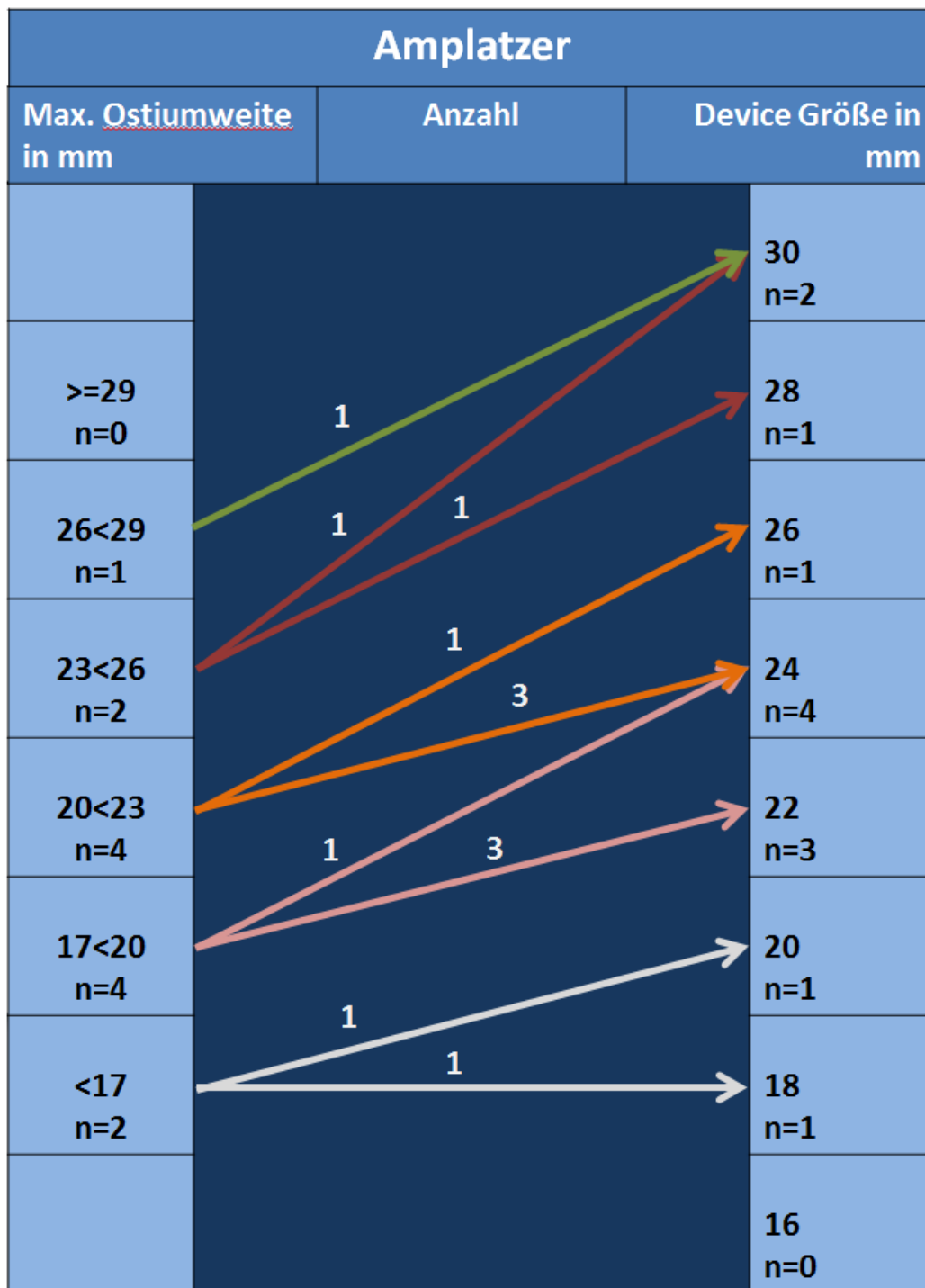


Abbildung13: Max. Ostienweite und implantierte Devices, Amplatzer

Bei beiden Abbildungen ist links die maximal gemessene Ostiumweite in Millimetern angegeben. Diese wurde vor der Intervention mittels TEE gemessen. Rechts sind die Device-Größen in Millimetern angegeben. Um die richtige Größe und das richtige Device zu finden fließen neben der Ostiumweite auch noch andere Faktoren mit in die Beurteilung ein. Dazu gehören die Erfahrung des Operators, die Lappenanzahl und auch die Tiefe des Vorhofohres.

3.2.1.3 Dauer der Intervention

Es wurden 3 periinterventionelle Zeitpunkte dokumentiert, die Zeit der Leistenpunktion (gleichbedeutend mit dem Beginn), die Zeit der Transseptalpunktion und das Ende der Prozedur. Die durchschnittliche Dauer der Intervention betrug 75 ± 26 Minuten, wobei die Zeiten von 30 Minuten bis zu 136 Minuten variierten. Einen Überblick über die Gesamtzeiten und die Zwischenzeiten liefert Tabelle 10.

Tabelle 10 *Interventionszeiten*

	Gesamtzeit (Zeit zwischen Leistenpunktions- und Endzeit)	Zeit zwischen Leisten- und Transseptalpunktion	Zeit zwischen Transseptalpunktion und Ende
Durchschnittliche Zeit	75 ± 26 Minuten	13 ± 7 Minuten	60 ± 25 Minuten
Minimaldauer	30 Minuten	1 Minute	20 Minuten
Maximaldauer	136 Minuten	35 Minuten	112 Minuten

3.2.1.4 Periprozedurale Komplikationen

Periprozedurale Komplikationen traten bei 5 (9,3%) der 54 Patienten auf. Bei den 5 missglückten Versuchen kam viermal ein Watchman Device zum Einsatz und einmal ein Amplatzer-Device. Von diesen 5 Patienten verstarb ein 79-jähriger Watchmanpatient an einem thromboembolischen Hinterwandinfarkt nach Stase bei Perikarderguß trotz sofortiger Punktion des Ergusses und Rekanalisation der RCA. Bei einer 77-Jahre alten Watchmanpatientin wurde das LAA während der Intervention perforiert. Auch hier wurde der Perikarderguss punktiert und die Patientin wurde reanimationspflichtig. Die Patientin musste in der Herzchirurgie weiterbehandelt werden. Dort konnte das LAA dann übernäht werden. Bei einem 64-jährigen Patienten kam es nach Implantation eines Watchman-Devices der Größe 24 mm beim Zugtest zur Mobilisation des Device. Daraufhin wurde ein größeres Device (27 mm) verwendet. Aber auch hier konnte keine vollständige Abdichtung erreicht werden, so dass die Prozedur abgebrochen wurde. Eine weitere Watchman-Intervention musste wegen des Verdachtes auf einen Thrombus im LAA abgebrochen werden, dies betraf einen 81-jährigen Patienten. Bei einem 67-jährigen Amplatzer-Patienten trat eine Occluderembolisation auf. Bei diesem kam es wenige Stunden nach primär erfolgreicher Implantation zu einer Dislokation in den linken Vorhof. Danach erfolgte eine kathetergestützte Bergung des Devices. Im Verlauf trat eine hochgradige

Mitralklappeninsuffizienz bei Chordaruptur auf, so dass der Patient einen Mitralklappenersatz benötigte.

3.2.2 Mortalität innerhalb von 12 Monaten nach Implantation

Die Patienten mit einer erfolgreichen Implantation wurden über 12 Monate nachbeobachtet. Ein Patient konnte nicht über die gesamten 12 Monate nachbeobachtet werden. Dies betrifft einen 70-jährigen russischen Patienten mit einem Watchman-Device, da er nach der Intervention nach Russland zurückkehrte und kein Kontakt mehr zustande kam. Insgesamt ergeben sich so 47,1 Patientenjahre bezogen auf 49 Patienten. Während dieser 47,1 Patientenjahre sind 4 Patienten verstorben. Dabei wurde unterschieden in einen Tod während der Intervention, einen kardial-verursachten Tod und einen Tod anderer Ursache. Von den 54 Patienten bei denen die Intervention durchgeführt wurde verstarb ein 79-jähriger Patient während der Prozedur. Die periprozedurale Sterblichkeit beträgt somit 1,9%. Bei diesem Patienten kam es während der Intervention zu einem hämodynamisch relevanten Perikarderguss. Dieser führte zu einem thrombembolischem Hinterwandinfarkt nach Stase bei Perikarderguss und trotz sofortiger Punktion des Ergusses und Rekanalisation der RCA verstarb der Patient kurz nach der Intervention. Ein 85-jähriger Patient erlitt einen Myokardinfarkt 3 Monate nach der Intervention. Die Sterblichkeitsrate durch einen kardial-verursachten Tod beträgt somit 2,1%. 2 Patienten verstarben an einem Tod anderer Ursache. Eine 76-jährige Frau verstarb 11 Monate nach Intervention an einer Pneumonie als Spätfolge nach einem Apoplex, der bereits vor der Intervention aufgetreten war. Ein 84-jähriger Mann verstarb 7 Monate nach Intervention an den Folgen seiner Niereninsuffizienz. Die Sterblichkeitsrate durch einen Tod anderer Ursache beträgt damit 4,2%. Die Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten nach der Implantation beträgt 8,5%. Die Überlebensrate wird durch unten stehende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurve

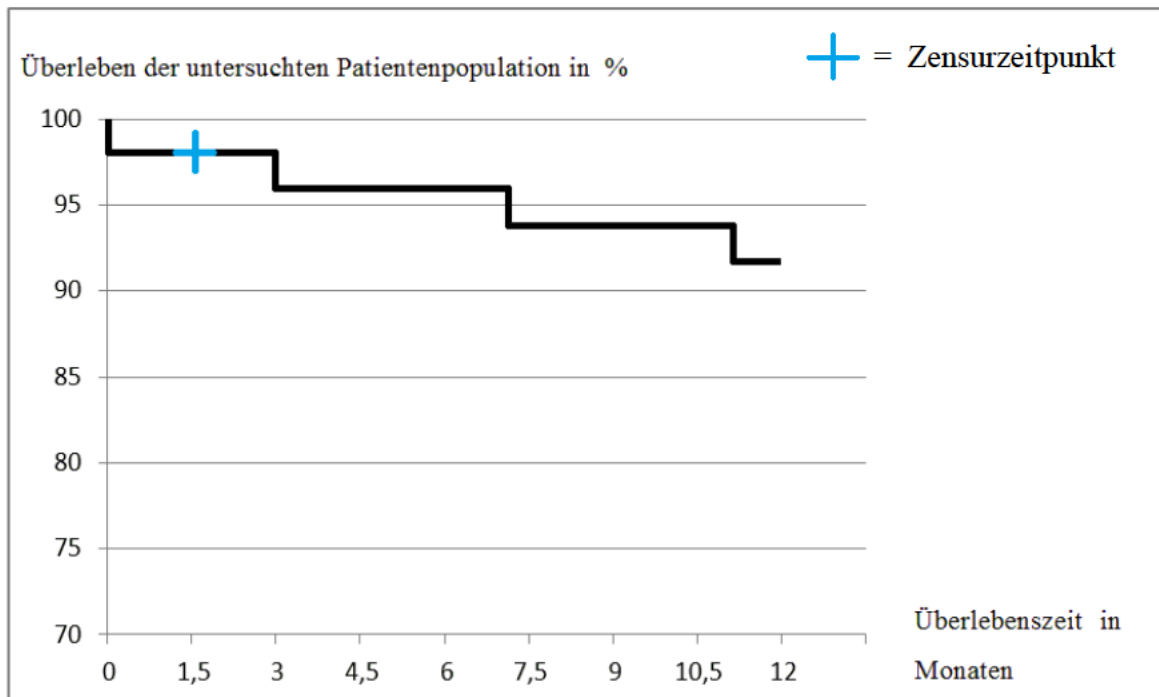


Abbildung14: Die Kaplan-Meier-Kurve gibt das Überleben der untersuchten Patientenpopulation im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wieder. Die blaue Markierung kennzeichnet den russischen Patienten, der nicht nachbeobachtet werden konnte.

Nach 12 Monaten post interventionem beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 91,9%.

3.2.3 Thrombembolien

Apoplex

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 47,1 Patientenjahren trat trotz der hohen Punktwerte in den Risikoscores kein Schlaganfall auf. Auch eine TIA wurde nicht beobachtet.

Andere Thrombembolien

In den 47,1 Patientenjahren kam es insgesamt zu 2 thrombembolischen Ereignissen. Bei beiden handelte es sich um eine Lungenembolie. Eine Embolie im arteriellen System trat nicht auf. Dies betraf eine 76 jährige, nach Apoplex teilweise immobile Patientin, die aufgrund von Blutungen in der Vorgeschichte kein Marcumar erhalten hatte. Weiterhin bestand bereits eine TVT in der Anamnese. Sie wurde bis zu diesem Zeitpunkt nur mit ASS und Clopidogrel antithrombozytär behandelt. Nach diesem erneuten thrombotischen Ereignis erhielt sie noch zusätzlich Marcumar für 6 Monate. Das zweite Ereignis betraf einen 74 jährigen Patienten unter ASS, Clopidogrel und Marcumar, der noch für weitere 3 Monate Marcumar einnehmen musste. Beide Ereignisse traten in den ersten 45 Tagen nach der Intervention auf.

3.2.4 Blutungskomplikationen

Als Blutungskomplikationen wurden folgende Punkte gewertet: ein Hb-Abfall von mindestens 4 Punkten, eine Blutung, bei der eine Transfusion benötigt wurde, eine gastrointestinale oder eine kraniale Blutung. Der durchschnittliche Hb-Abfall (Wert vor der Intervention Minus den niedrigsten Wert in den ersten 7 Tagen nach der Intervention) lag bei $1,8 \pm 0,9$ g/dl. Im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten kam es nur bei einer 71 jährigen Patientin zu einer Blutungskomplikation. Die Patientin hatte vor der Intervention schon einen hohen HAS-BLED-Wert von 5 und somit ein jährliches Blutungsrisiko von 12,5 Prozent. Auch hatte sie eine positive Blutungsanamnese. Die Blutung war bei der Patientin durch die Intervention bedingt. Es handelte sich um eine arterielle Nachblutung aus der linken Leiste 2 Tage post interventionem, wobei der Hb bis auf einen Minimalwert von 6,7 g/dl abfiel. Die Patientin benötigte daraufhin mehrere Bluttransfusionen (9 EKs, 4 FFPs, 5500 IE PPSB). Da manuell an der Punktionsstelle keine Blutstillung möglich war, musste das Hämatom in der Leiste operativ ausgeräumt werden und es erfolgte eine Naht der A. femoralis communis mit Vac-Anlage. Es folgte eine zweimalige Revision und wegen schlechter Wundheilung musste später noch eine Spalthauttransplantation erfolgen. Die orale Antikoagulation wurde bei dieser Patientin kurzzeitig abgesetzt. Nachdem die Patientin stabile Wundverhältnisse aufwies und der Hb-Wert ebenfalls stabil war, erfolgte die Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit Marcumar. Da keine weiteren Blutungen im Patientenkollektiv eintraten, beträgt das Blutungsrisiko 2,1% bei 47,1 Patientenjahren.

3.2.5 Absetzen der Antikoagulation

Die Therapieempfehlung nach der Intervention beinhaltete eine Antikoagulation mit Marcumar für 45 Tage und eine anschließende Kontrolle mittels TEE. Bei Kontraindikationen, wie rezidivierenden Blutungen unter Marcumar, wurde entweder keine zusätzliche Antikoagulation durchgeführt (dies betraf 4 Patienten), oder aber eine Antikoagulation mit einem anderen Medikament. Dabei handelt es sich einmal um Dabigatran und einmal um Rivaroxaban, sowie zweimal um Heparin s.c. anstelle von Marcumar. Nach diesen 45 Tagen wurde durch die TEE der richtige Sitz des Devices überprüft und beurteilt, ob bereits eine Thrombosierung des LAAs stattgefunden hat. Sofern noch ein größerer Jet vorhanden war, es zur Thrombenbildung an der Oberfläche des Devices kam oder das LAA nicht ausreichend zuthrombosiert war, wurde die Antikoagulation weitergeführt bis zu einem Folgetermin nach 6 Wochen. Nach 45 Tagen konnte bei 44 Patienten von 48 Patienten die orale Antikoagulation mit Marcumar, bzw. einem anderen Gerinnungshemmer, beendet werden. Dies entspricht 91,7 Prozent.

Von den 50 zu beobachteten Patienten konnte ein Patient hinsichtlich des Absetzens der Antikoagulation nicht nachverfolgt werden. Dies betrifft einen 67 jährigen Patienten mit einem Amplatzer-Device. Bei diesem Patienten kam es kurz nach der Implantation zur Dislokation des Devices in den Mitralklappenbereich mit kathetergestützter Bergung des Devices. Bei 4 (8,3%) Patienten wurde die Antikoagulation nicht nach 45 Tagen beendet. Bei 2 Patienten war eine Lungenembolie der Grund dafür. Dies betraf eine 76 jährige Patientin die Marcumar noch für weitere 6 Monate erhielt und einen 74 jährigen Patienten, der Marcumar noch für weitere 3 Monate einnehmen musste. Nach dieser Zeit konnte die Antikoagulation mit Marcumar beendet werden. Bei den beiden anderen Patienten kam es zu einer Thrombusbildung an der Oberfläche des Devices. Dies betraf einen 80 jährigen Patienten mit einem Thrombus von 7 mal 4 Millimetern und einen 84 jährigen Patienten mit einem Thrombus von 4 mal 4 Millimetern, festgestellt in der Kontroll-TEE nach 6 Wochen. Beide Patienten hatten ein Amplatzer-Device erhalten. Bei beiden Patienten wurde Marcumar bis zu einer erneuten Kontroll-TEE nach weiteren 6 Wochen weitergegeben. Nach diesen 6 Wochen (12 Wochen postinterventionell) waren keine Thromben mehr nachweisbar, so dass das Marcumar abgesetzt werden konnte.

3.3 Sekundäre Endpunkte

Der Verschluss des LAA wurde direkt nach der Implantation fluoroskopisch und insbesondere echokardiographisch untersucht. Wenn das Device nicht gut abschloss, konnte es wieder eingefangen und erneut platziert, oder durch ein Device anderer Größe ersetzt werden. Nach der erfolgreichen Implantation des Devices wurde mittels TEE gemessen, ob und in welcher Größe ein Jet seitlich des Devices vorliegt. Außerdem wurde der maximale Überstand über dem LAA-Ostium bestimmt. Weiterhin wurde der Device-Durchmesser als Maß der Kompression bestimmt und mit der initial gemessenen Ostiumweite verglichen.

3.3.1 Device-Kompression im Verlauf

Die Größe des maximalen Ostiumdurchmessers des LAAs wurde vor der Implantation (prä) des Devices gemessen, postinterventionell (post) die Device-Kompression in Form des Device-Diameters und noch einmal nach 45 Tagen (45d) die Device-Kompression im Verlauf. Einen genauen Verlauf der Werte zeigt die Abbildung 15, die Tabelle 11 und die Abbildungen 16 und 17.

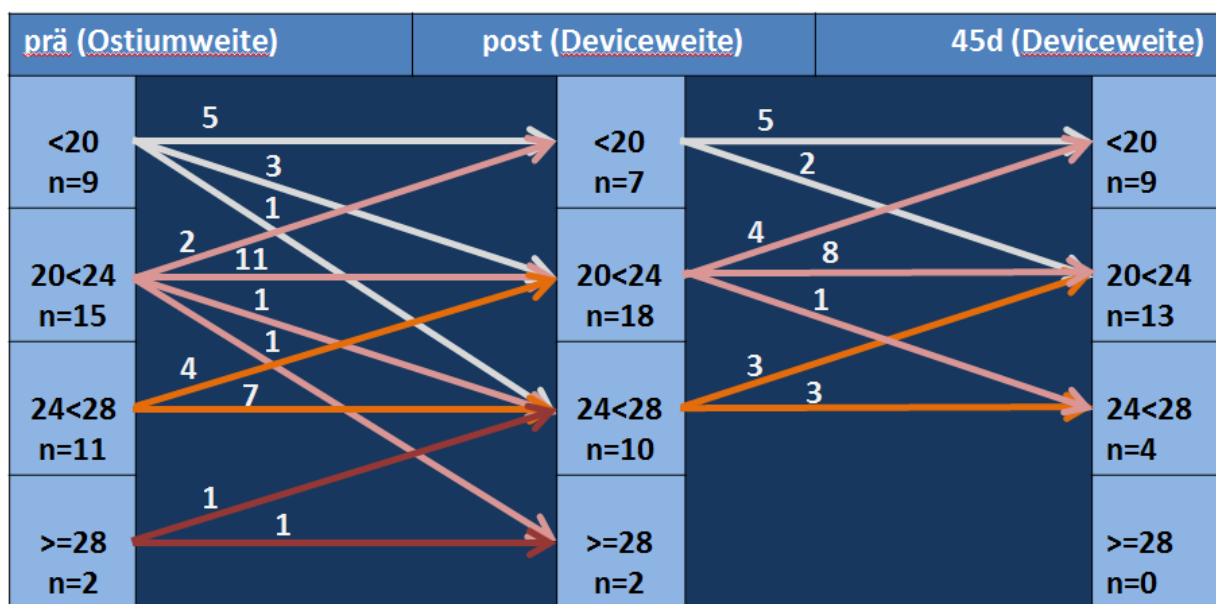


Abbildung 15 Devicekompression, Werte in mm

Tabelle 121

Weite in der TEE in Millimetern	prä	post	45d
Mittelwert \pm SD	21,8 \pm 3,8	22,3 \pm 3,4	21,3 \pm 3,4
Maximalwert	32	31	31
Minimalwert	14	14	17

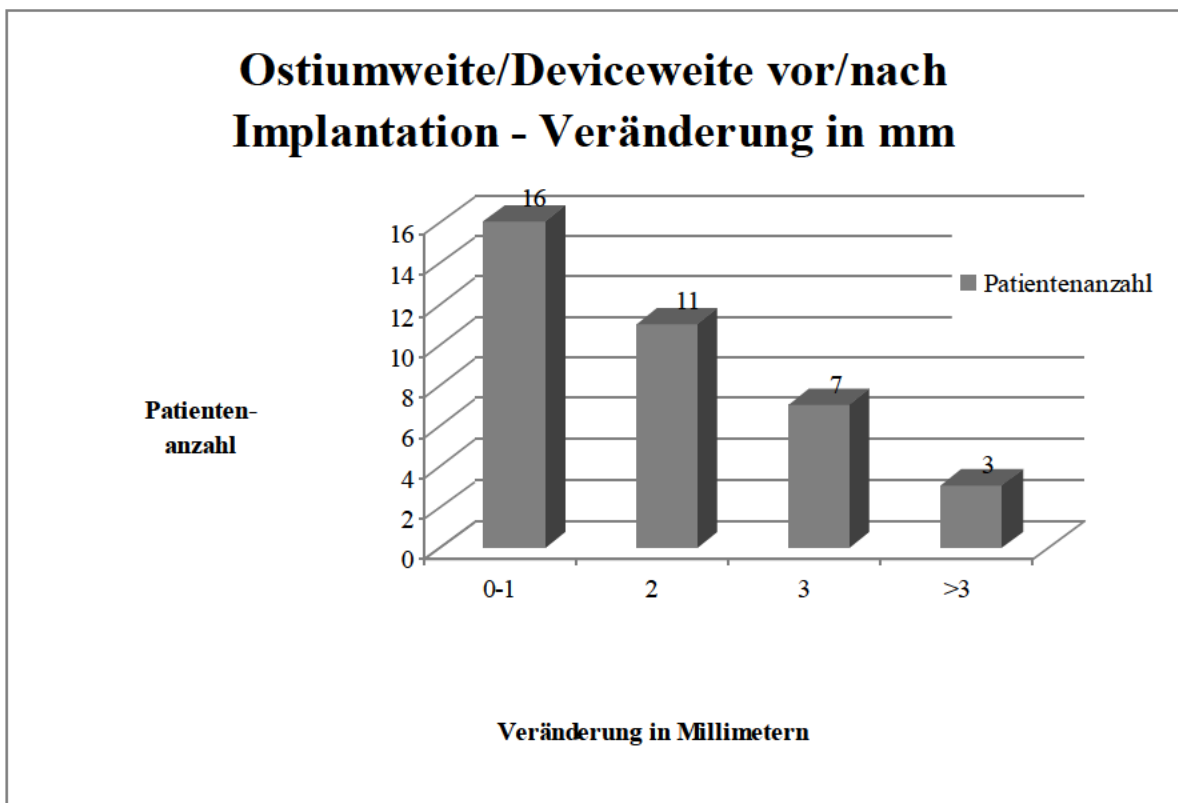


Abbildung 16 Vergleich max. Ostiumweite präinterventionell mit max. Devicediameter postinterventionell

Aus den Abbildungen ist ersichtlich, dass die Devices sich der initial gemessenen Ostiumweite anpassen und die Komprimierung des Devices stabil geblieben ist über die Zeit. Dies geht besonders aus den Abbildungen 15 und 16 hervor. So ist in beiden Abbildungen die größte Anzahl an Patienten bei 0-1 mm zu finden. Diese Werte deuten darauf hin, dass es im Zeitverlauf keine großen Schwankungen hinsichtlich der Device-Diameter gab.

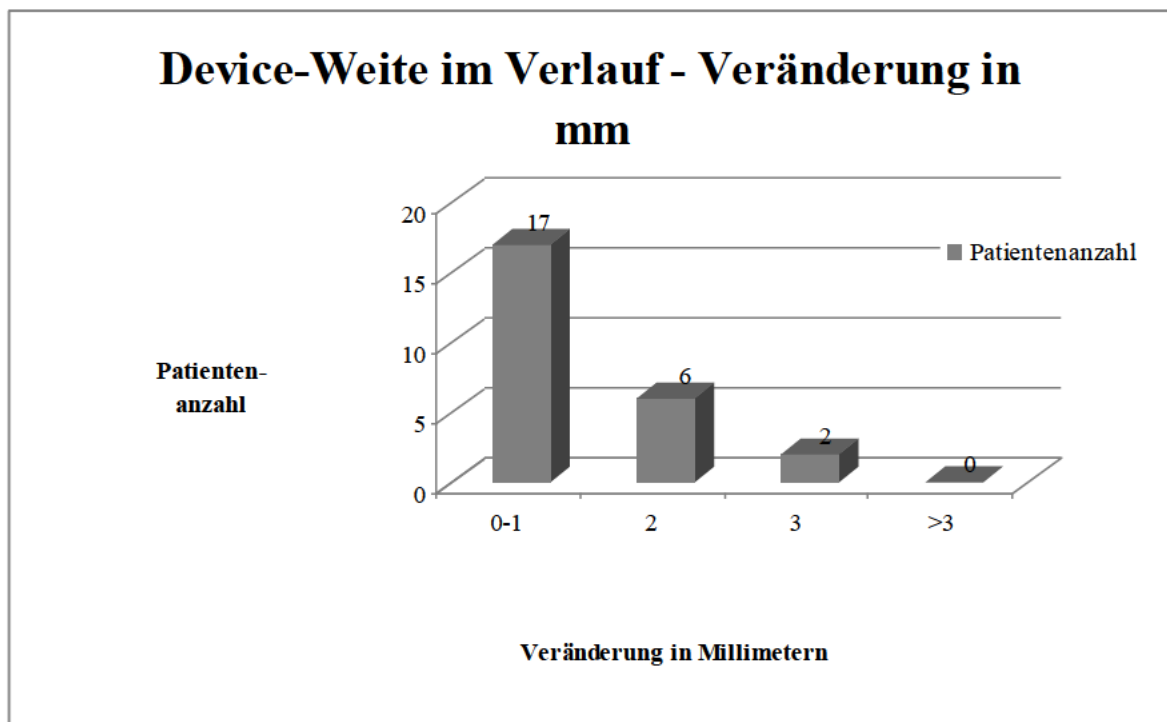


Abbildung 17 Vergleich max. Devicediamter postinterventionell mit max. Devicediamter nach 45 Tagen

3.3.2 Device-Überstand

Der Überstand des Devices, sofern vorhanden, wurde postinterventionell (post) und nach 45 Tagen (45d) gemessen. Die Werte in Tabelle 12 beziehen sich nur auf die Watchman Patienten, da man bei den Amplatzer-Devices keinen Überstand messen kann. Postinterventionell fanden 33 Patienten Berücksichtigung, nach 45 Tagen noch 27 Patienten.

Aus Tabelle 12 ist ersichtlich, dass es keine wesentliche Veränderung hinsichtlich des Überstands gegeben hat.

Tabelle 1213 *Überstand*

Überstand	post	45d
Mittelwert \pm SD in mm	7,0 \pm 2,0	6,0 \pm 2,3
Maximalwert in mm	12	10
Minimalwert in mm	4	2
Patientenanzahl mit Überstand in %	82 %	74 %
Überstand \leq 5 mm	8	8
Überstand $>$ 5 mm	19	12
Patientenanzahl mit Überstand $>$ 5 mm in %	58 %	44 %

3.3.3 Jet seitlich des Device

Der Jet seitlich des Devices wurde ebenfalls direkt nach der Implantation gemessen und noch einmal nach 45 Tagen. Die genauen Werte gibt Tabelle 13 wieder.

Tabelle 13 *Jetbreite seitlich des Devices*

Jet	post	45d
Mittelwert \pm SD in mm	3,2 \pm 1,5	2,5 \pm 1,3
Maximalwert in mm	7,0	5,5
Minimalwert in mm	1,5	1,0
Patientenanzahl mit Jet in %	35 %	60 %
Jet-Breite \leq 3 mm	12	20
Jet-Breite $>$ 3 mm	4	4
Patientenanzahl mit Jet $>$ 3 mm in %	9 %	10 %

Ein Jet kann vorkommen, wenn die Kompression des Devices zu groß/gering ist, der Implantationswinkel nicht optimal war, ein Lappen nicht abgedichtet wird oder Lücken durch die Anatomie des LAAs entstehen. Die Anzahl der Patienten mit Jet seitlich des

Device hat im Verlauf zwar zugenommen, es hat sich aber die durchschnittliche, die maximale und die minimale Größe der Jets verringert. Auch konnte bei den relevanten Jets (Jets > 3 mm) keine wesentliche Änderung festgestellt werden.

3.3.4 Auflagerungen auf dem Device

Bei zwei Patienten kam es zu einer Thrombusbildung am Aufhängeknopf des Devices. Diese kann entstehen bei inkompletter Endothelialisierung zum Vorhof hin. Sie ist abhängig von der Device-Oberfläche und –Position, der systolischen Funktion des linken Vorhofs und Ventrikels sowie der postprozeduralen Antikoagulation/antithrombozytären Therapie. Dies betraf einen 80 jährigen Patienten mit einem Thrombus von 7 mal 4 Millimetern und einen 84 jährigen Patienten mit einem Thrombus von 4 mal 4 Millimetern. Bei beiden Patienten wurde das Marcumar bis zu einer erneuten Kontroll-TEE nach 6 Wochen weitergegeben. Nach diesen 6 Wochen (12 postinterventionell) waren keine Thromben mehr nachweisbar, so dass das Marcumar abgesetzt werden konnte. Diese beiden Thrombenbildungen am Device betrafen jeweils ein Amplatzer-Device, bei den Watchman-Devices gab es keine Probleme hinsichtlich einer Thrombenbildung.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Literatur

Diskussion der Ergebnisse dieser prospektiven Analyse

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und kann sowohl isoliert als auch im Rahmen unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt auftreten. An Vorhofflimmern leiden Schätzungen zufolge etwa 1-2% der Bevölkerung[2]. Eine wichtige, aus der unkoordinierten Vorhoferregung resultierende, Komplikation, ist die Entstehung von Thromben durch den verminderten Blutfluss. In mehr als 90% der Fälle entstehen die Thromben bei nicht-rheumatischem Vorhofflimmern im linken Herzohr, einer Aussackung des linken Vorhofs[12, 13]. Werden diese losgelöst, kommt es zu Thrombembolien. Diese können zu Schlaganfällen oder Ischämien in anderen Bereichen des großen Kreislaufs führen.

Ziel dieser Studie ist die Evaluation des interventionellen Vorhofohrverschlusses bei Patienten mit hohem Schlaganfall- und Blutungsrisiko bei Vorhofflimmern. Diese Studie umfasst 54 Patienten mit einem Follow up von 47,1 Patientenjahren. Viele der eingeschlossenen Patienten sind mehrfach vorerkrankt. So leiden 92,6% der Patienten an Hypertonie, 50% sind 75 Jahre alt oder älter und 37% hatten einen Schlaganfall oder eine TIA in ihrer Vorgeschichte. Auch der CHA₂DS₂-VASc-Score deutet mit 4,7 auf die bestehenden Vorerkrankungen hin (u.a. Bluthochdruck, Diabetes, Z.n. Schlaganfall). Dies trifft ebenso auf den HAS-BLED Score zu. Unser Mittelwert lag bei 3,17. Trotz der vielen Vorerkrankungen unserer Patienten, betrug die Erfolgsrate der Device-Implantation 92,6%. Das Device konnte in den meisten Fällen schnell implantiert werden, die durchschnittliche Dauer der Prozedur betrug 75 ± 26 Minuten.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes sind die meisten negativen Ereignisse bei unserer Patientenpopulation periprozedural konzentriert. Die Ursache liegt darin, dass es sich um eine technisch sehr aufwändige Intervention handelt und die Erfahrung der Operateure zunächst noch gering war. Über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum betrachtet, kommen bei den Interventionspatienten nur wenige Ereignisse hinzu, während

bei Patienten die eine orale Antikoagulation erhalten regelmäßig Ereignisse auftreten können. Auch dies wird in unserer Studie bestätigt. Bei 4 von 5 missglückten Implantationsversuchen kam jeweils ein Watchman Device zum Einsatz. Bei den Amplatzer-Devices gab es eine postprozedurale Komplikation (Device-Embolisation), wobei deren Anzahl im Vergleich zu den Watchman-Devices auch deutlich geringer war (13 zu 41). So kam es auch nur bei den Watchman-Patienten zu Perikardverletzungen (insgesamt 2x). Von anderen Studien (z.B. Protect AF) ist bekannt, dass es mit zunehmender Erfahrung des Operateurs zu einem Anstieg der Sicherheit und einem Abfall an negativen Ereignisraten kommt. Ein weiterer wichtiger primärer Endpunkt unserer Studie war die Gesamtmortalität in den 12 Monaten des Follow up. Diese beträgt 8,5%, da 4 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum verstarben. Ein weiterer primärer Endpunkt war die Anzahl an Schlaganfällen im Beobachtungszeitraum. So kann man anhand der Werte von Tabelle 4 und der uns bekannten Verteilung der CHA₂DS₂-VASc-Score-Werte unserer Patienten aus Abbildung 10 errechnen, wie viele Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums ohne Intervention einen Schlaganfall erlitten hätten und dies mit den stattgefundenen Schlaganfällen vergleichen. Bezogen auf unsere Patienten lag das jährlich errechnete Schlaganfallrisiko bei $5,9 \pm 2,7\%$. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 47,1 Patientenjahren erhält man eine erwartete Zahl von 2,8 Schlaganfällen. Man hätte in diesem Zeitraum also mit wenigstens 2 Schlaganfällen gerechnet, tatsächlich kam es aber zu keinem einzigen Schlaganfall. Auch trat im Beobachtungszeitraum keine TIA auf. Zum Vergleich: unter einer oralen Antikoagulation geht man von einer Schlaganfallreduktion von bis zu 64% aus[63]. Aufgrund der Seltenheit der Ereignisse sowie der geringen Fallzahl müssen diese positiven Daten hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse und Blutungskomplikationen jedoch zurückhaltend beurteilt werden. In unserem Nachbeobachtungszeitraum kam es zu einer relevanten Blutung. Das Blutungsrisiko betrug demnach 2,1%. Das über den HASBLED-Score errechnete jährliche Blutungsrisiko für diese Patientengruppe wäre $5,4 \pm 3,7\%$ gewesen. Man kommt so bezogen auf die 47,1 Patientenjahre auf einen erwarteten Wert von 2,5 Blutungskomplikationen, hätte also mit wenigstens 2 Blutungskomplikationen rechnen müssen. Das tatsächliche Blutungsrisiko betrug 2,1% und lag somit 3 Prozent unter dem errechneten Wert. Die tatsächlichen Blutungsereignisse waren demnach etwas geringer als die errechneten, obwohl die Patienten post interventionem eine orale Antikoagulation für 45 Tage erhielten und nachfolgend noch einmal für 6 Monate ASS und Clopidogrel. Auch das Beenden der Antikoagulation nach 45 Tagen weist eine hohe Erfolgsquote auf. Diese konnte bei 91,7% der Patienten nach 6 Wochen beendet werden, so dass das Risiko einer schweren Blutungskomplikation ab diesem Zeitpunkt deutlich sank. Gerade für die von uns mit einem Device versorgten Patienten war das Beenden der Antikoagulation wichtig, ist es doch vor der Intervention schon bei 35,2% der Patienten zu einer schweren Blutung unter Marcumar gekommen, 22,2% erhielten eine Triple Therapie

und hatten deswegen ein stark erhöhtes Blutungsrisiko und bei 13,0% lagen Kontraindikationen für eine OAC vor.

Weitaus häufiger, und dadurch aussagekräftiger, kamen Jets und Überstände der Devices vor. So wurde bei unseren Patienten ein Jet neben dem Device in 35% und 60% (postinterventionell und nach 45 Tagen) und ein Überstand in 82% und 74% der Fälle beobachtet. In anderen Studien über den interventionellen Vorhofohrverschluss werden Werte für den peridevice-Jet von bis zu 77% angegeben, ohne, dass dies mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht[82, 83]. Auch bei unseren Patienten wurde kein Schlaganfall beobachtet. Ebenso ist eine prozentuale Zunahme der Jets nicht ungewöhnlich[84]. Andere sekundäre Endpunkte waren die Device-Kompression im Verlauf und der Device-Überstand. Hier zeigten sich sowohl stabile Verhältnisse bei Devices mit einem Überstand, als auch eine gleichbleibende Ostiumweite, bzw. Device-Weite im Verlauf, die stellvertretend für die Ostiumweite steht. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Implantation eines Device, welches größer als das Ostium ist, kaum Auswirkungen besitzt wie etwa eine „Dehnung“ und dadurch Erweiterung des Ostiums. Im Nachbeobachtungszeitraum wurde ersichtlich, dass sich Thromben an der Oberfläche des Vorhofohrverschlussystems bilden können. Dies ist auch aus anderen Studien bekannt und wird dort mit einer Häufigkeit von 0 bis 6,1 Prozent angegeben[75, 85, 86]. Diese wiederum können zu Thrombembolien führen und auch das Verschlussystem selbst kann embolisieren und somit zu Schlaganfällen oder Schäden an den Herzklappen führen[79, 87, 88]. Bei unseren Patienten war ein Device-Thrombus bei 2 von 48 Patienten (4,2%) nachweisbar. In der Literatur sind auch seltene Ereignisse beschrieben, wie eine fehlende Endothelialisierung bei einem Patient mit Rendu Osler Weber Syndrom oder eine Infektion des Devices durch *Staphylococcus aureus*[89, 90].

Vergleich mit anderen Studien

Das Watchman-Device wurde im Rahmen von 3 großen Studien untersucht, der Protect AF (early und late Protect AF), der ASAP (ASA Plavix Feasibility Study With WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology) und der CAP (Continued Access Protocol). Für das Amplatzer-Device gibt es aktuell nur eine große Studie, die ACP (Amplatzer Cardiac Plug) Studie. Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen sich am besten mit denen der Protect AF Studie vergleichen, da bei unseren Patienten in der Mehrzahl der Fälle das Watchman-System zur Anwendung kam. Die beiden größten Studien über das Watchman-Device sind die Protect AF und die CAP mit jeweils über 400 Patienten in der Interventionsgruppe[80, 86]. Die Protect AF Studie war die erste große Studie über das Watchman-Device und hatte auch als erste Studie bewiesen, dass Watchman-Devices einer Warfarintherapie nicht unterlegen sind. So konnte das relative Risiko für Schlaganfall,

kardiovaskulären Tod oder systemische Embolie gegenüber Warfarin um 38% gesenkt werden. Darüber hinaus konnte das Schlaganfallrisiko insgesamt um 29% reduziert werden[86, 87]. Die CAP-Studie hielt sich sehr nah an der Protect AF Studie und nutzte 26 der größeren Implantationsorte der Protect AF um zu zeigen, dass mit der Zeit durch die zunehmende Erfahrung der Operateure auch die Sicherheit erhöht, bzw. eine Abnahme an negativen Ereignissen erreicht werden kann. Die ASAP (Aspirin and Plavix registry) hingegen ist eine Studie, die sich auf Patienten mit Kontraindikationen für eine Warfarintherapie bezog und gezeigt hat, dass das Watchman-Device auch bei Patienten mit Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation ebenso gute Ergebnisse erzielt, wie in der Protect AF oder der CAP Studie, in der diese Patientengruppe keine Berücksichtigung fand. So konnte in der ASAP Studie das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden um 77 Prozent gesenkt werden. Zum Amplatzer-System gibt es weitaus weniger und auch weniger große Studien als für das Watchman-Device. So gibt es eine große europäische Kohortenstudie (ACP) mit 143 Patienten und wenige kleinere Studien[91-94].

Die unten stehende Tabelle 14 vergleicht die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen der wichtigsten Studien für die beiden Devices.

Tabelle 14/14

	Aktuelle Studie	Protect AF early	Protect AF gesamt	CAP	ACP cohort study in Europe
Patientenanzahl	54	271	542	460	143
Durchschnittsalter	74,9 Jahre	-	71,7 ± 8,8 Jahre	74 Jahre	73,7 ± 9,3 Jahre
Alter ≥ 75 Jahre	50 %	-	41 %	-	-
Mittlerer CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (± SD)	4,70 ± 1,66	-	-	-	-
Mittlerer CHADS ₂ -Score	3,0	2,2	2,2	2,4	-
Patientenjahre	47,1	-	1065	-	-
Implantationserfolg	92,6 %	88,2 %	89,5 %	95,0 %	96 %
Procedure Time (Mean ± SD) Minuten	75 ± 26 Minuten	67 ± 36 Minuten	62 ± 34 Minuten	50 ± 21 Minuten	-
Beenden der Antikoagulation	91,7 %	82,6 %	86,6 %	94,9 %	-
schwere Perikardergüsse	4,0 %	6,3 %	5,0 %	2,2 %	3,5 %

	Aktuelle Studie	Protect AF early	Protect AF gesamt	CAP	ACP cohort study in Europe
Schlaganfall während der Intervention	0,0 %	1,1 %	0,9 %	0,0 %	2,1 %
Schlaganfälle in 12 Monaten	0,0 %	-	2,3 %	-	-

Ein Unterschied unserer Arbeit im Vergleich mit der Protect AF, ist die Randomisierung der Protect AF. In die Protect AF wurden nur Patienten aufgenommen, die sowohl eine Watchman-Intervention erhalten, als auch mit Warfarin therapiert werden konnten. Ein Ausschlusskriterium war unter anderem eine Kontraindikation für eine Warfarintherapie. Bei einigen unserer Patienten hingegen war eine Kontraindikation für eine Marcumartherapie der Grund für die Wahl des interventionellen Vorhofohrverschlusses. Das Device bot für sie eine Möglichkeit Sicherheit und Lebensqualität zurückzugewinnen. Durch das Fehlen dieser Kontrollgruppe konnten wir jedoch nicht überprüfen, ob der interventionelle Vorhofohrverschluss auch Vorteile gegenüber den Patienten aufweist, die nur antikoaguliert werden.

Wenn man nun die Werte unserer Patienten mit denen der Protect AF Studie und mit anderen großen und kleineren Studien über den interventionellen Vorhofohrverschluss vergleicht erkennt man, dass bei unseren Patienten eine schlechtere körperliche Verfassung vorlag. So war prozentual gesehen ein höherer Anteil unserer Patienten 75 Jahre alt oder älter (50% zu 41% in der Protect AF). Das durchschnittliche Alter war höher (74,9 Jahre zu 71,7 Jahre in der Protect AF), die Hypertonierate war etwas höher (92,6% zu 89,2% in der Protect AF), mehr Patienten litten an Diabetes (33,3% zu 24,4% in der Protect AF) und hatten eine TIA oder einen Schlaganfall in der Vorgeschichte (37,0% zu 17,7% in der Protect AF). Auch unser CHADS₂- Score ist mit einem Mittelwert von 3,0 deutlich höher, als der CHADS₂- Score der großen Studien, deren Mittelwert zwischen 2,2 und 2,4 liegt. Ebenso deutet unser CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem Mittelwert 4,7 im Vergleich zu anderen, kleineren Watchman und Amplatz Studien mit Werten zwischen 3,2 und 4,4 darauf hin, dass bei unseren Patienten ein höheres Schlaganfallrisiko vorhanden war[94-96]. Dies trifft ebenso auf den HAS-BLED Score und damit auf das Blutungsrisiko zu. Unser Mittelwert lag bei 3,17 und ist im Vergleich zu anderen Studien mit Werten zwischen 1,5 bis 3,0 mitunter deutlich darüber angesiedelt[94, 97, 98]. Die Ausgangswerte unserer Patienten waren demnach zum Teil erheblich schlechter als bei den meisten anderen Studien, was auch eher auf ein höheres Schlaganfall- und Blutungsrisiko hindeutet. Bei Betrachtung unserer Ergebnisse erkennt man, dass diese den Ergebnissen

der Protect AF Studie sehr nahe kommen, häufig sogar besser sind. Manche Ergebnisse lassen sich aber aufgrund unserer niedrigen Patientenanzahl (54 vs. 542 in der Implantationsgruppe der Protect AF Studie) und Anzahl an Patientenjahren (47,1 vs. 1065 in der Protect AF Studie) nicht seriös miteinander vergleichen. In der Protect AF Studie beträgt die Schlaganfallrate, die auf die Intervention zurückzuführen ist, 1,1%. Wenn man aber bedenkt, dass es sich bei der Anzahl an Schlaganfällen in der Protect AF um 3 stattgehabte Ereignisse bei 271 Patienten handelt, so wird verständlich, dass bei unseren 54 Patienten nicht zwangsläufig ein solches Ereignis zu erwarten war. Auch wenn die Ausgangswerte unserer Patienten schlechter waren, als die der Patienten in der Protect AF Studie. Solch seltene Ereignisse zu vergleichen ist demnach nicht aussagekräftig genug, man kann nur sagen, dass unser Ergebnis eine positive Richtung andeutet. Weitaus häufiger kamen hingegen ernsthafte Perikardergüsse vor. In der Protect AF waren dies 6,3%, bei unserer Studie erlitten 2 von 54 Patienten einen Perikarderguss, also 3,7%. In unserem Nachbeobachtungszeitraum kam es zu einer Blutung. Das Blutungsrisiko betrug demnach 2,1%. Die Erfolgsrate der Implantation lag bei 92,6% und war ebenfalls besser als in der Protect AF (88,2%). Die durchschnittliche Dauer der Prozedur betrug 75 ± 26 Minuten und lag damit etwas über der Zeit der Protect AF (67 ± 36 Minuten). Aber im Vergleich mit Studien, die eine uns ähnlich niedrige Probandenanzahl aufwiesen, lagen unsere Zeiten zum Teil deutlich darunter[91, 99]. Dort werden häufig Zeiten jenseits der 90 Minuten genannt. Das Beenden der Antikoagulation nach 45 Tagen lag ebenfalls erheblich über dem Wert der Protect AF Studie (91,7% vs. 82,6% in der Protect AF Studie). Ein Devicethrombus war bei 2 von 48 Patienten (4,2%) nachweisbar. In der Protect AF waren es ebenfalls 4,2%. Ich möchte darauf hinweisen, dass unsere Ergebnisse primär mit der „frühen“ Protect AF Studie verglichen wurden. Wenn man diese Ergebnisse mit den späteren Ergebnissen oder den Ergebnissen der CAP Studie vergleicht, so sieht man mitunter einen deutlichen Anstieg der Sicherheit, bzw. einen Abfall der negativen Ereignisraten. Dies ist u.a. auf die zunehmende Erfahrung des Operators mit dem Device zurückzuführen. Einige Ergebnisse lassen sich jedoch nicht mit der Protect AF vergleichen, da dort nicht die entsprechenden Messungen vorgenommen wurden. Diese Ergebnisse lassen sich aber mit anderen, wenn auch kleineren, Watchman Studien vergleichen. So beträgt bei unseren Patienten der mittlere LAA Diameter 21,8 mm und das am häufigsten implantierte Device war das mit der Größe von 24 mm, sowohl beim Watchman, als auch beim Amplatzer. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Watchman-Studien, bei welchen der mittlere LAA Diameter zwischen 19,6 mm und 20,4 mm lag und das am häufigsten implantierte Device die Größe 24 mm hatte[79, 100]. Bei uns wurde ein Jet neben dem Device in 35% und 60% und ein Überstand in 82% und 74% der Fälle beobachtet. In anderen Studien findet man für den peridevice-Jet Werte bis zu 77% ohne dass dies mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einherging[82, 83]. Auch in

unserer Studie wurde kein Schlaganfall beobachtet. Eine prozentuale Zunahme der Jets scheint ebenfalls nicht ungewöhnlich zu sein[84].

Nun traten bei unseren Patienten, wie auch bei den Patienten der Protect AF Studie, negative Ereignisse (z. B. Perikarderguss, Schlaganfall, Thrombembolie) auf. Doch bei unserer Patientenpopulation sind die Ereignisse genau wie bei der Protect AF Studie periprozedural konzentriert und nehmen, im Gegensatz zu den Antikoagulantien, über die Zeit ab. Unsere Ergebnisse unterstützen somit die Aussagen der Protect AF und zeigen, dass der Verschluss des linken Herzhohes eine sichere und wirksame Alternative zur oralen Antikoagulation darstellt, die das Risiko eines Schlaganfalls, kardiovaskulär bedingten Todes und einer systemischen Thrombembolie bei Patienten mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern verringern. Die Studienlage ist momentan für das Watchman-System am besten. Die Vorteile und Risiken können am besten eingeschätzt werden, so dass dieses System aktuell bei entsprechender anatomischer Eignung zu bevorzugen ist.

4.2 Diskussion der Behandlungsalternativen

4.2.1 Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonist

Unabhängig von der Behandlung der Rhythmusstörung ist die OAK der Goldstandard zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Damit kann eine relative Risikoreduktion für zerebrovaskuläre Insulte und andere systemische Embolien von bis zu 70%, sowie eine Mortalitätsreduktion von bis zu 30% erreicht werden[23].

Die Vorteile der Vitamin K Antagonisten wie dem Marcumar oder dem Warfarin liegen in der langjährigen klinischen Erfahrung und der sehr guten Evidenz[101, 102]. So kennt man Wirkungen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen dieser Medikamente sehr genau und Überraschungen werden unwahrscheinlich. Auch ist eine Antagonisierung der Vitamin K Antagonisten möglich. Dies entweder sofort über die Gabe der Faktoren II,VII,IX und X, oder aber durch die Verabreichung von Vitamin K. Ein enormer Nachteil der oralen Antikoagulantien, insbesondere des Marcumars, ist die Einstellung der richtigen Dosis für jeden Patienten. Es gibt nur ein enges therapeutisches Fenster und jeder Mensch braucht eine individuelle Dosierung, weswegen in regelmäßigen Abständen die Blutgerinnung durch ärztliche Kontrollen (Bestimmung des INR- oder Quick-Wertes) überprüft werden muss. Geschieht dies nicht, so kann eine zu starke Wirkung des Vitamin K Antagonisten daraus resultieren, mit entsprechender Blutungsneigung, oder eine zu schwache, so dass

die Gefahr einen Schlaganfall zu erleiden steigt und das eigentliche Ziel verfehlt wird. So geschehen 44% der Blutungsereignisse bei Patienten die über dem therapeutischen Bereich liegen und 48% der Thrombembolien bei Patienten die unter dem therapeutischen Bereich liegen[103]. Dies verdeutlicht die große Gefahr in der sich Patienten befinden, deren INR-Wert außerhalb des Zielbereichs liegt und zeigt die Wichtigkeit der regelmäßigen Kontrollen. Auch ist, wie bei jeder Medikamenteneinnahme, die Compliance des Patienten sehr wichtig. Ein Medikament das nicht wie empfohlen eingenommen wird, kann auch nicht entsprechend wirken. Leider ist die Compliance bei Patienten die einen Schlaganfall erlitten haben und deswegen einen Vitamin K Antagonisten bekommen sehr niedrig. So haben 3 Monate nach dem Schlaganfall über 17% der Patienten ihre verschriebene Medikation nicht mehr eingenommen[104]. Bei einer Beobachtungszeit von 8 Monaten konnte nachgewiesen werden, dass es bei 92% der Patienten zu Einnahmefehlern gekommen ist. 36% der Patienten haben sogar an ein bis zwei Tagen jeder Woche die Medikamenteneinnahme vergessen. Insgesamt waren etwa 40% dieser Patienten nicht in ausreichendem Maße antikoaguliert[105]. Aber auch bei regelmäßiger und korrekter Einnahme der Medikamente durch den Patienten ist eine gewisse Zeit vonnöten, bis der Gerinnungswert im optimalen Zielbereich liegt und mit der entsprechenden Dosierung auch dort gehalten werden kann. Weiter müssen die Patienten auf andere Faktoren, wie etwa die Ernährung und Interaktionen mit Medikamenten, achten. Diese Faktoren können die blutverdünnende Wirkung verstärken, beziehungsweise verringern, wodurch das Blutungsrisiko einerseits oder das Risiko einer Thrombembolie andererseits steigt. Doch nicht nur die korrekte Einstellung des Medikamentes nimmt viel Zeit und Arbeit in Anspruch, sondern ebenso das Absetzen bis die Wirkung nachlässt. Im Hinblick auf eine OP kann dies problematisch werden, da Marcumar etwa 1 Woche vorher abgesetzt und durch Heparin ersetzt werden muss. Als Komplikation unter oraler Antikoagulation besonders gefürchtet sind die intrazerebralen Blutungen. Diese treten ab einem INR-Wert von 3,5 und darüber vermehrt auf[10, 52]. Um diese Komplikationen möglichst gering zu halten, muss das Blutungsrisiko richtig eingeschätzt werden. Dafür wurden verschiedene Blutungsscores entwickelt, wobei unterschiedliche Parameter in die Bewertung einfließen und allein der Faktor höheres Alter (Alter von 75 Jahren oder darüber) allen Scores gemeinsam ist[106]. So führen Vitamin K Antagonisten bei älteren Patienten die Liste für Notfallhospitalisationen durch Medikamentennebenwirkungen an[107]. Weitere Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsgefahr wären zerebrovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale/intrakranielle Blutung, Myokardinfarkt in der Anamnese, koronare Herzkrankheit, unkontrollierter Bluthochdruck, Anämie, Medikamenteneinnahme (zum Bsp. ASS oder NSAR), eine schlecht eingestellte INR, eine Nierenfunktionsstörung oder eine Leberfunktionsstörung[108]. Auch Männer und Frauen unterscheiden sich hinsichtlich des Blutungsrisikos. Unter anderem diese Nebenwirkungen sind dafür verantwortlich, dass in der klinischen Praxis nur rund 15-66% der Patienten mit Vorhofflimmern und hohem

Risiko thrombembolischer Komplikationen eine OAK erhalten. Dies ist auch bei fehlenden Kontraindikationen, welche bei etwa 14-44% der Patienten mit VHF und hohem Schlaganfallrisiko bestehen relevant[62, 109]. Weiterhin fällt auf, dass sich der CHADS₂-Score /CHA₂DS₂-VASc-Score mit dem Blutungsscore HAS-BLED in bestimmten Punkten überschneidet. In beide Risikoscores gehen die Parameter Bluthochdruck, Schlaganfall in der Vorgeschichte und das Alter in die Punktzahl mit ein. Ein Patient mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko hat demnach auch häufig ein erhöhtes Blutungsrisiko. Genau diese Patienten sind es, die Behandlungsalternativen benötigen und für die ein interventioneller Vorhofohrverschluss in Frage kommt.

4.2.2 Antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel

Bekannt ist die antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel (Plavix) bei KHK-Patienten die einen Stent erhielten. Abgesehen von den Vitamin K Antagonisten werden aber in der Praxis auch ASS und Clopidogrel in der Schlaganfallprophylaxe verwendet. Diese spielen wegen der geringeren Risikoreduktion eine eher untergeordnete Rolle, wohingegen große Hoffnungen in die neuen Antikoagulantien gesetzt werden.

4.2.3 Neue Antikoagulantien

Die erste dieser neuen Substanzen war 2010 Dabigatran (Pradaxa), ein direkter Thrombininhibitor. Zum Dabigatran liegt mit der RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) auch eine sehr große, randomisierte Studie vor. In dieser Studie wurde Warfarin mit Dabigatran verglichen und war dem Vitamin K Antagonisten in den Endpunkten deutlich überlegen. So führte Dabigatran im Vergleich zu Warfarin zu einer Senkung der thromboembolischen Ereignisse und Schlaganfälle um 34% und eine Senkung der hämorrhagischen Infarkte um 74%[68, 110]. Ebenso liegen große randomisierte Studien für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren, Rivaroxaban und Apixaban, vor. Für das Rivaroxaban ist es die ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) und für das Apixaban die ARISTOTLE-Studie („Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in Atrial Fibrillation“). In der ARISTOTLE-Studie wurde Apixaban mit Warfarin verglichen. Auch hier kam es mit 20% zu einer signifikanten Senkung der Rate an thromboembolischen Ereignissen und Schlaganfällen. Die hämorrhagischen Infarkte wurden um 50% reduziert und das Risiko einer schweren Blutung um 30%[69]. In der ROCKET-AF-Studie des

Rivaroxaban konnte die Anzahl hämorrhagischer Insulte um 40% gesenkt werden, bei der Rate an thromboembolischen Ereignissen und Schlaganfällen konnte eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Warfarin erreicht werden, so dass auch beim Rivaroxaban die Vorteile gegenüber dem Vitamin K Antagonisten überwiegen[70].

Bei diesen Studienvergleichen fließt jedoch auch die Stabilität der Blutverdünnungseinstellung unter Marcumar mit ein. So kann man nun wiederum schlussfolgern, dass sich die Sicherheit und Effektivität des Marcumars erhöht, sobald das Medikament gut und stabil eingestellt wurde. Möglicherweise ist das Marcumar bei einer stabilen Einstellung gleichwertig, wenn nicht sogar den neuen Blutverdünnern überlegen. Deswegen kann man im Falle einer stabilen Einstellung mit Marcumar auch empfehlen diese Therapie beizubehalten. Ein wichtiger Punkt für diese Entscheidung ist die jahrzehntelange Erfahrung im Umgang mit Marcumar und damit auch eine exakte Kenntnis der möglichen Nebenwirkungen. Das ist auch ein Hauptgrund für die zurückhaltende Verordnung der neuen Medikamente, welche auch nicht so einfach wie die Vitamin K Antagonisten antagonisiert werden können. Die meisten erhielten ihre Zulassung erst in den letzten 3 bis 4 Jahren, dadurch können seltene Nebenwirkungen nur schwer bis kaum abgeschätzt werden. Auch die Kosten sind ein Negativpunkt bei den neuen Medikamenten.

Ein großer Vorteil der neu entwickelten Antikoagulantien besteht darin, dass keine regelmäßigen Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind. Gerade für immobile Patienten kann dies eine große Erleichterung sein. Natürlich sollten aber auch die Patienten, die diese neuen Medikamente erhalten, einer ärztlichen Überwachung zugeführt werden, da es sich auch hier um äußerst wirksame Blutverdünner mit entsprechenden möglichen Nebenwirkungen handelt. Ein weiterer Vorteil ist das baldige Nachlassen der Wirkung nach Absetzen des Medikamentes. So muss bei einem geplanten Eingriff oder vor Injektionen im Gegensatz zu Marcumar die Einnahme nur kurz unterbrochen werden. Auf der anderen Seite darf der Patient die Tabletteneinnahme nicht vergessen, da dieser sonst viel schneller keinem blutverdünnenden Schutz mehr untersteht als bei Marcumar. Dadurch ist der Punkt, dass in der RE-LY Studie die Patienten unter Dabigatran häufiger als die Patienten unter Warfarin ihre Medikation abgesetzt haben, besonders kritisch zu betrachten und als gefährlich einzustufen. Der Zuverlässigkeit eines jeden Patienten der diese Medikamente einnimmt, muss somit besondere Beachtung geschenkt werden. Die regelmäßige Einnahme der neuen Medikamente kann, wie bei Apixaban und Dabigatran, auch dadurch in Gefahr geraten, dass das Medikament zweimal täglich eingenommen werden muss. Wenn Patienten schon bei einer täglichen Einnahme Probleme bekommen, wie in vielen Studien bewiesen, so dürfte sich dies bei einer häufigeren Einnahme noch stärker auswirken. Auch gibt es Patienten, für welche die neuen Medikamente nicht evaluiert wurden. Dazu gehören zum Beispiel Patienten mit künstlichen Herzklappen und

schweren Nieren- oder Leberschäden. So wird bei Dabigatran eine Kreatinin-Clearance von mindestens 30 ml/min vorausgesetzt. Sollte diese geringer sein, so gilt dies als Kontraindikation.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die neuen blutverdünnenden Medikamente eine Weiterentwicklung mit mindestens vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Marcumar darstellen. Die Schlaganfallprophylaxe bei VHF mit den neuen Blutverdünnern bleibt aber auch weiterhin ein Balance-Akt zwischen Embolie- und Blutungsrisiko. Bei der Frage, ob für den jeweiligen Patienten eine Therapie mit Marcumar oder mit einer der neuen Substanzen besser geeignet ist, handelt es sich immer um eine Einzelfallentscheidung. Diese ist vom behandelnden Arzt zu treffen. Für die Zukunft ist anzunehmen, dass die neuen Blutverdünner durch die einfachere Handhabung das Marcumar mehr und mehr ersetzen werden. Auch der Nachteil der mangelnden Erfahrung wird über die Jahre immer unbedeutender werden. Die neuen Medikamente wurden auch mit ASS verglichen und bewiesen auch dort ihre Überlegenheit in der Reduktion der Schlaganfallrate[111]. Nun existieren zwar Alternativen zu den Vitamin K Antagonisten und diese weisen mitunter auch bessere Ergebnisse auf, aber diese stellen immer noch keine nebenwirkungsarme Senkung der Schlaganfallrate dar. So kommt es, wie unter Marcumar, zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Dies auch bei regelmäßiger Einnahme der Medikamente, die vorausgesetzt wird, da andernfalls die unerwünschten Effekte dramatisch zunehmen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Grundproblem des erhöhten Blutungsrisikos auch durch die neuen Antikoagulantien fortbesteht.

4.2.4 Ablation

Die Katheterablation ist eine sehr häufig angewandte Therapiemethode bei Vorhofflimmern. Die Erfolgsrate ist höher als bei der medikamentösen Kardioversion, dennoch liegt sie nur bei 50-80% und ist damit weitaus niedriger als beim interventionellen Verschluss des Herzohres, bei welchem die Erfolgsrate bei mehr als 90% liegt[49]. Auch kann diese Erfolgsrate von 50-80% häufig erst nach mehreren Ablationen erreicht werden. Weitere wichtige Punkte die gegen eine Katheterablation sprechen sind die wenigen Langzeitstudienresultate (selten > 1-Jahres-Follow-Up) im Hinblick auf die Rezidivfreiheit und die Fortführung der oralen Antikoagulation. Zwar kann die Antikoagulation bei einem niedrigen CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 oder 1 abgesetzt werden, ab einem Score von 2 und einem entsprechend hohem thromboembolischen Risiko wird aber eine dauerhafte orale Antikoagulation nach der Ablation empfohlen. Dies hängt mit der Rezidivrate nach einer Ablation zusammen und der häufigen Fehleinschätzung der Rezidivfreiheit bei VHF-Patienten. Bei vielen Patienten kommt das VHF asymptotisch

vor, weswegen eine konsequente Antikoagulation auch weiterhin notwendig ist. Zusammenfassend kann eine Antikoagulation nur bei einem Teil der Ablationspatienten beendet werden, so dass Patienten mit einem hohem Blutungsrisiko nur selten von dieser Methode profitieren, bei Patienten mit symptomatischem VHF hingegen ist die Katheterablation eine Option.

4.2.5 Chirurgischer LAA-Verschluss

Das operative Verschließen des linken Herzohres wird schon seit den 1930er Jahren praktiziert[112]. Die Leitlinien der AHA erwähnen die Entfernung des linken Herzohres. So wird dies bei Patienten mit einem Risiko für postoperatives VHF empfohlen, wenn bei diesen Patienten ohnehin ein kardiologischer Eingriff, wie eine Bypass-OP oder ein Klappenersatz, bevorsteht und die Entfernung des LAAs problemlos an diesen Eingriff angefügt werden kann[21]. Dabei unterscheidet man zwischen der Exzision des LAAs und dem Verschluss per Naht oder durch einen Stapler. Dieses Ausschalten des Herzohres ist aber in vielen Fällen nicht erfolgreich, insbesondere beim Vernähen/Stapleranwendung. Die besten Ergebnisse werden durch die Exzision des LAAs erzielt[113]. Die meisten Studien weisen jedoch nur eine Erfolgsrate zwischen 50 und 70 Prozent auf, die höchste Erfolgsrate lag bei 93%[114]. So ist es nicht verwunderlich, dass in den meisten Studien kein eindeutiger Benefit für das operative Ausschalten des LAAs gefunden wurde[114]. So führt das Ausschalten des LAAs zwar zu einer Verminderung des Schlaganfallrisikos, scheint durch die niedrige Erfolgsrate und die zusätzlichen Risiken aber nur im Zusammenhang mit einer geplanten OP sinnvoll[10, 112]. Auch bei den Operationstechniken gibt es weiterhin Fortschritte. So liefert z. B. das LARIAT Device einen neuen Ansatz[115]. Dieses Device führt perkutan eine minimalinvasive LAA Exklusion durch und könnte die anderen Methoden in der Effektivität und den Komplikationsraten übertreffen. Dennoch dürfte sich auch mit den neuen chirurgischen Techniken an der Indikationsstellung wenig ändern und ein LAA-Verschluss operativ auch weiterhin nur in Kombination mit einer anderen Operation wie einem Herzklappenersatz stattfinden.

4.3 Schlussfolgerung

Bisher stellten blutverdünnende Medikamente die wichtigste Behandlung zur Senkung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF dar. 90% der Thromben entstehen bei Patienten, welche unter keiner Herzklappenerkrankung leiden, im linken Herzohr. Durch dieses Wissen bestärkt, verschließen Herzchirurgen schon seit Jahren das linke Herzohr operativ per Naht. Dies aber nur bei Patienten, die ohnehin am Herzen operiert werden müssen und sich dieser kleine Zusatzeingriff somit anbietet. Die Embolieprotektion durch einen Vorhofohr-Okkluder ist eine alternative, nicht medikamentöse Methode zur Schlaganfallprophylaxe. Durch diese Tatsache stellt der kathetergestützte Vorhofohrverschluss im Vergleich zur chirurgischen Amputation oder Ligatur des linken Vorhofohres eine deutliche Vereinfachung hinsichtlich des Eingriffs dar. Einer der häufigsten Gründe der Entscheidung für einen Vorhofohr-Occluder und gegen eine dauerhafte Antikoagulation sind vermehrte Blutungen unter einer Therapie mit Antikoagulantien, bzw. ein hoher HAS-BLED Score[116]. Weitere wichtige Indikationen stellen eine schlechte Compliance oder unsichere Medikamenteneinnahme, eine Kontraindikation für eine Antikoagulantientherapie, schwere Einstellbarkeit der oralen Antikoagulation, hohes Sturzrisiko unter Einnahme von Gerinnungshemmern und auch der ausdrückliche Wunsch eines Patienten dar. Im Vergleich zu den permanenten Risiken der Antikoagulantien, sind die Risiken des Vorhofohrverschlusses auf die prozeduralen und postprozeduralen Komplikationen begrenzt. Daraus ergeben sich auch die schlechteren Ergebnisse des Vorhofohrverschlusses in den ersten Monaten nach der Intervention, verglichen mit den Vitamin K Antagonisten. Denn während dieser peri-/postinterventionellen Zeit kommt es zu den meisten Komplikationen bei den Interventionspatienten. Während der Intervention kann es dabei zu Komplikationen wie einem Perikarderguss, einer Device-Dislokation und einer Luft- oder Thrombembolie kommen[117]. In den nachfolgenden 45 Tagen ist dann die Wahrscheinlichkeit einer Thrombenbildung an der Oberfläche des Device möglich und auch die Blutungsgefahr besteht weiterhin. Die Blutungsgefahr ist gegeben, da die Patienten in dieser Zeit immer noch ihre Antikoagulation erhalten, bis das Device endothelialisiert wurde und das Vorhofohr zuthrombosiert ist. Im Langzeitverlauf bleibt die Komplikationsrate beim Marcumar aber gleich hoch, bei den Patienten mit einem interventionellen Vorhofohrverschluss hingegen sinkt das Risiko einer Komplikation deutlich nach der Implantation. Der Verschluss des linken Herzohres stellt demnach für Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko, die keine konventionelle orale Antikoagulation erhalten können, eine wichtige Alternative dar.

Hinsichtlich der beiden verwendeten Systeme gibt es gewisse Unterschiede. So bietet das Amplatzer-System durch seinen Aufbau zumindest theoretisch gewisse Vorteile, welche die Prozedur einfacher und sicherer gestalten sollen als beim Watchman-Device. Dies bezieht sich im Besonderen auf den kompletten Verschluss des Herzohres durch die Disc und durch den Lobe.

Insgesamt ist die Studienlage für das Watchman-Device besser, ein direkter Vergleich zwischen dem Amplatzer und dem Watchman Device liegt bislang nicht vor. Aufgrund der möglichen Komplikationen und der fehlenden Langzeit-Daten sollte die Indikation für beide Systeme streng gestellt werden. So wäre es auch vorstellbar, dass der Ausschluss des linken Herzohres negative hämodynamische oder physiologische Auswirkungen mit sich bringen könnte, da das linke Herzohr für die Sekretion großer Mengen von ANP verantwortlich ist und damit für die Kontrolle des Wasserhaushalts[108, 118, 119]. Dies wurde in den bisherigen Studien noch nicht untersucht und wäre insbesondere für jüngere Patienten von Interesse.

Insgesamt ist aber eher von einer weiteren Risikoreduktion im Vergleich zur oralen Antikoagulation auszugehen. Dies zumindest lassen die Ergebnisse der späten Protect AF und der CAP Studie vermuten[80, 86].

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich der LAA-Verschluss aktuell am ehesten für Patienten mit einem hohen Risiko für einen Schlaganfall und einem hohen Blutungsrisiko eignet und bei diesen Hochrisikopatienten die Intervention mit einem vertretbaren Risiko durchgeführt werden kann.

5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und kann im Rahmen unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen auftreten[1]. Etwa 1-2% der Bevölkerung sind davon betroffen[2]. Durch die zunehmende Überalterung unserer Gesellschaft geht man davon aus, dass sich die Zahl der Patienten bis 2050 mehr als verdoppeln wird[6-8]. Die wichtigste Komplikation unter VHF sind Thrombembolien, welche zu einem ischämischen Schlaganfall führen können. Die Thromben entstehen dabei zu 90% im linken Herzhohr.

Der derzeitige Goldstandard in der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern besteht in der oralen Antikoagulation mit einem Vitamin K Antagonisten, welche aber der permanenten Überwachung bedürfen und ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringen. Der interventionelle Verschluss des linken Herzhohres stellt eine neu entwickelte Methode für Patienten mit VHF dar, um die Thrombembolierate und die Blutungskomplikationen zu senken.

Insgesamt wurde im DHZ München bei 54 Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko zwischen November 2010 und August 2013 ein interventioneller Verschluss/Versuch des Verschlusses des linken Herzhohres vorgenommen.

Die Erfolgsrate der Device-Implantation lag bei 92,6%, die Antikoagulation konnte bei 91,7% der Patienten nach 6 Wochen beendet werden, so dass das Risiko einer schweren Blutungskomplikation ab diesem Zeitpunkt deutlich sank. In unserem Follow up von 12 Monaten wurde eine Blutung beobachtet. Das Blutungsrisiko betrug 2,1%. Ein Apoplex und eine TIA traten nicht auf. Periprozedurale Komplikationen wurden bei 5 (9,3%) der 54 Patienten beobachtet. Bei den 5 erfolglosen Versuchen kam viermal ein Watchman Device zum Einsatz und einmal ein Amplatzer-Device. Von diesen 5 Patienten verstarb ein Watchmanpatient periprozedural. Über den Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten sind 4 Patienten verstorben. Die Gesamtmortalität nach 12 Monaten lag bei 8,3%.

Insgesamt hat sich gezeigt, dass die meisten Komplikationen periprozedural lokalisiert sind. Über einen längeren Zeitraum betrachtet, kommen bei Interventionspatienten nur wenige Ereignisse hinzu, während bei Patienten die eine orale Antikoagulation erhalten weiterhin ein hohes Blutungsrisiko besteht. Unsere Ergebnisse unterstützen somit die Aussagen anderer großer Studien (Protect AF, ACP cohort study Europe) über den interventionellen Vorhofohrverschluss und zeigen, dass der Verschluss des linken

Herzohres eine sichere und wirksame Alternative zur oralen Antikoagulation darstellt, die das Risiko eines Schlaganfalls, kardiovaskulär bedingten Todes und einer systemischen Thrombembolie bei Patienten mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern verringert. Insbesondere für Hochrisikopatienten (Patienten mit hohem Risiko sowohl für Schlaganfall als auch für Blutungskomplikationen) ist der interventionelle LAA-Verschluss mit vertretbarem Risiko durchführbar und kann empfohlen werden.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. S. Massberg für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, die vielen konstruktiven Anmerkungen und Denkanstöße und seine geduldige und langjährige Betreuung.

Ebenso für die langjährige Unterstützung bedanken möchte ich mich bei meinen Betreuer, dem Herrn Dr. med. D. Braun. Es hat mir sehr geholfen, dass mit ihm jederzeit eine enge Zusammenarbeit möglich war. Gerade im Hinblick auf die Einarbeitung in die Programme EndNote und Word fiel mir durch seine zahlreichen Hilfestellungen vieles leichter. Gegen Ende konnte ich durch seine guten Verbesserungsvorschläge die Arbeit schnell und zielstrebig zu Ende führen.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. R. Okrojek für die Einarbeitung danken und Frau Hösl für das Bereitstellen der Akten. Weiterhin danke ich dem Team des Herzkatheterlabors und des CTs für eine ausführliche Einweisung und die kooperative Zusammenarbeit.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Freundin und meinen Eltern bedanken, für die Unterstützung während der Arbeit an der Dissertation.

Literaturverzeichnis

1. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
2. Stewart, S., et al., *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study*. Heart, 2001. **86**(5): p. 516-21.
3. Heeringa, J., et al., *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. Eur Heart J, 2006. **27**(8): p. 949-53.
4. Kannel, W.B., et al., *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. N Engl J Med, 1982. **306**(17): p. 1018-22.
5. Ezekowitz, M.D. and P.I. Netrebko, *Anticoagulation in management of atrial fibrillation*. Curr Opin Cardiol, 2003. **18**(1): p. 26-31.
6. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
7. Miyasaka, Y., et al., *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence*. Circulation, 2006. **114**(2): p. 119-25.
8. Naccarelli, G.V., et al., *Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States*. Am J Cardiol, 2009. **104**(11): p. 1534-9.

9. Levy, S., et al., *International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Europace, 2003. **5**(2): p. 119-22.
10. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
11. Nabauer, M., et al., *The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management*. Europace, 2009. **11**(4): p. 423-34.
12. Watson, T., E. Shantsila, and G.Y. Lip, *Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited*. Lancet, 2009. **373**(9658): p. 155-66.
13. Al-Saady, N.M., O.A. Obel, and A.J. Camm, *Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism*. Heart, 1999. **82**(5): p. 547-54.
14. Friberg, L., N. Hammar, and M. Rosenqvist, *Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation*. Eur Heart J, 2010. **31**(8): p. 967-75.
15. Thrall, G., et al., *Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. Am J Med, 2006. **119**(5): p. 448 e1-19.
16. Kirchhof, P., et al., *Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary*. Eur Heart J, 2007. **28**(22): p. 2803-17.
17. Benjamin, E.J., et al., *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. Circulation, 1998. **98**(10): p. 946-52.

18. Ringborg, A., et al., *Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation*. Europace, 2008. **10**(4): p. 403-11.
19. Savelieva, I. and A.J. Camm, *Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management*. J Interv Card Electrophysiol, 2000. **4**(2): p. 369-82.
20. Smith, E.E., et al., *A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(1): p. e005207.
21. Fuster, V., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation)*. Eur Heart J, 2006. **27**(16): p. 1979-2030.
22. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
23. Lip, G.Y. and H.S. Lim, *Atrial fibrillation and stroke prevention*. Lancet Neurol, 2007. **6**(11): p. 981-93.
24. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 112-23.
25. Lip, G.Y., et al., *Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort*. Stroke, 2010. **41**(12): p. 2731-8.

26. Hughes, M., et al., *Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data*. Thromb Haemost, 2008. **99**(2): p. 295-304.
27. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working, G., *Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review*. Neurology, 2007. **69**(6): p. 546-54.
28. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
29. Hylek, E.M., et al., *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2003. **349**(11): p. 1019-26.
30. Go, A.S., et al., *Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?* JAMA, 2003. **290**(20): p. 2685-92.
31. Johnson, W.D., et al., *The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(6): p. 718-22.
32. Hara, H., et al., *Is the left atrial appendage more than a simple appendage?* Catheter Cardiovasc Interv, 2009. **74**(2): p. 234-42.
33. [http://register.khrs.org/upload/KHRS/KHRS2013/%ED%9A%8C%EC%9D%98%EC%9E%A51_301%ED%98%B8/01.Clinical%20Tutorials/02.LAA%20occlusion%20\(%EA%B9%80%EC%A4%91%EC%84%A0\).pdf](http://register.khrs.org/upload/KHRS/KHRS2013/%ED%9A%8C%EC%9D%98%EC%9E%A51_301%ED%98%B8/01.Clinical%20Tutorials/02.LAA%20occlusion%20(%EA%B9%80%EC%A4%91%EC%84%A0).pdf)
34. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1273045>
35. Di Biase, L., et al., *Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation?*

- Results from a multicenter study.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(6): p. 531-8.
36. Tabata, T., et al., *Relationship between left atrial appendage function and plasma concentration of atrial natriuretic peptide.* Eur J Echocardiogr, 2000. **1**(2): p. 130-7.
 37. Gama, E.F., et al., *Atrial natriuretic peptide (ANP)-granules in the guinea pig atrial and auricular cardiocytes: an immunocytochemical and ultrastructural morphometric comparative study.* Ann Anat, 2007. **189**(5): p. 457-64.
 38. Alboni, P., et al., *Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach.* N Engl J Med, 2004. **351**(23): p. 2384-91.
 39. Martinez-Marcos, F.J., et al., *Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm.* Am J Cardiol, 2000. **86**(9): p. 950-3.
 40. Chevalier, P., et al., *Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2): p. 255-62.
 41. Vardas, P.E., et al., *Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study.* Chest, 2000. **117**(6): p. 1538-45.
 42. Kirchhof, P., et al., *Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial.* Lancet, 2002. **360**(9342): p. 1275-9.
 43. Bianconi, L., et al., *Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study.* J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(3): p. 700-6.

44. Kleemann, T., et al., *Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation < 48 hours undergoing cardioversion: value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(12): p. 1403-8.
45. Gaita, F., et al., *Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results*. Circulation, 2005. **111**(2): p. 136-42.
46. Shah, A.N., et al., *Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(7): p. 661-7.
47. Wokhlu, A., et al., *Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. **21**(10): p. 1071-8.
48. Noheria, A., et al., *Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review*. Arch Intern Med, 2008. **168**(6): p. 581-6.
49. Calkins, H., et al., *Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. **2**(4): p. 349-61.
50. Gaita, F., R. Riccardi, and R. Gallotti, *Surgical approaches to atrial fibrillation*. Card Electrophysiol Rev, 2002. **6**(4): p. 401-5.
51. Cox, J.L., et al., *Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update*. JAMA, 1991. **266**(14): p. 1976-80.
52. Ederhy, S., et al., *Should all patients with non-valvular atrial fibrillation be anticoagulated?* Int J Cardiol, 2010. **143**(1): p. 8-15.

53. Weber, R., H.C. Diener, and C. Weimar, *Prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(10): p. 1405-15.
54. Le Heuzey, J.Y., et al., *The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation*. Am J Cardiol, 2010. **105**(5): p. 687-93.
55. Camm, J., *Medical management of atrial fibrillation: state of the art*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. **17 Suppl 2**: p. S2-6.
56. de Denus, S., et al., *Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis*. Arch Intern Med, 2005. **165**(3): p. 258-62.
57. Fang, M.C., et al., *National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation*. Arch Intern Med, 2004. **164**(1): p. 55-60.
58. Reynolds, M.R., et al., *Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry*. Am J Cardiol, 2006. **97**(4): p. 538-43.
59. Choudhry, N.K., et al., *Warfarin prescribing in atrial fibrillation: the impact of physician, patient, and hospital characteristics*. Am J Med, 2006. **119**(7): p. 607-15.
60. Choudhry, N.K., et al., *Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis*. BMJ, 2006. **332**(7534): p. 141-5.
61. Rosenman, M.B., et al., *Why is warfarin underused for stroke prevention in atrial fibrillation? A detailed review of electronic medical records*. Curr Med Res Opin, 2012. **28**(9): p. 1407-14.

62. Gottlieb, L.K. and S. Salem-Schatz, *Anticoagulation in atrial fibrillation. Does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice?* Arch Intern Med, 1994. **154**(17): p. 1945-53.
63. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.* Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
64. Mant, J., et al., *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial.* Lancet, 2007. **370**(9586): p. 493-503.
65. Investigators, A.W.G.o.t.A., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.* Lancet, 2006. **367**(9526): p. 1903-12.
66. Investigators, A., et al., *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2009. **360**(20): p. 2066-78.
67. Lam, Y.Y., T.K. Ma, and B.P. Yan, *Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation.* Int J Cardiol, 2011. **150**(1): p. 4-11.
68. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
69. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 981-92.
70. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.

71. Poli, D., et al., *Gender differences of bleeding and stroke risk in very Old atrial fibrillation patients on VKA treatment: results of the EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics)*. Thromb Res, 2013. **131**(1): p. 12-6.
72. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
73. Healey, J.S., et al., *Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke*. Am Heart J, 2005. **150**(2): p. 288-93.
74. Sievert, H., et al., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience*. Circulation, 2002. **105**(16): p. 1887-9.
75. Ostermayer, S.H., et al., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(1): p. 9-14.
76. Block, P.C., et al., *Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(7): p. 594-600.
77. Goette, A., *[Techniques for occlusion of the left atrial appendage: chances and risks]*. Nervenarzt, 2011. **82**(2): p. 172, 174-6, 178-9.
78. Meier, B., et al., *Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2003. **60**(3): p. 417-22.

79. Sick, P.B., et al., *Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(13): p. 1490-5.
80. Fountain, R.B., et al., *The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial*. Am Heart J, 2006. **151**(5): p. 956-61.
81. Reddy, V.Y., et al., *Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation: 2.3 Year Follow-Up of the PROTECT AF Trial*. Circulation, 2013. **127**(6): p. 720-729.
82. Viles-Gonzalez, J.F., et al., *Incomplete occlusion of the left atrial appendage with the percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion device is not associated with increased risk of stroke*. J Interv Card Electrophysiol, 2012. **33**(1): p. 69-75.
83. Viles-Gonzalez, J.F., et al., *The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(10): p. 923-9.
84. Bai, R., et al., *Intraprocedural and long-term incomplete occlusion of the left atrial appendage following placement of the WATCHMAN device: a single center experience*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. **23**(5): p. 455-61.
85. Bayard, Y.L., et al., *PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study*. EuroIntervention, 2010. **6**(2): p. 220-6.
86. Reddy, V.Y., et al., *Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for*

- Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. Circulation, 2011. 123(4): p. 417-24.*
87. Holmes, D.R., et al., *Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet, 2009. 374(9689): p. 534-42.*
 88. Park, J.W., et al., *Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. J Invasive Cardiol, 2009. 21(9): p. 446-50.*
 89. Massarenti, L. and A. Yilmaz, *Incomplete endothelialization of left atrial appendage occlusion device 10 months after implantation. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012. 23(12): p. 1384-5.*
 90. Khumri, T.M., J.B. Thibodeau, and M.L. Main, *Transesophageal echocardiographic diagnosis of left atrial appendage occluder device infection. Eur J Echocardiogr, 2008. 9(4): p. 565-6.*
 91. Demkow, M., et al., *[Transcatheter closure of left atrial appendage with the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation and high risk of thromboembolic events--early experience]. Kardiol Pol, 2010. 68(2): p. 250-4.*
 92. Lam, Y.Y., et al., *Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. 79(5): p. 794-800.*
 93. Danna, P., et al., *Does left atrial appendage closure with a cardiac plug system reduce the stroke risk in nonvalvular atrial fibrillation patients? A single-center case series. Pacing Clin Electrophysiol, 2013. 36(3): p. 347-53.*

94. Nietlispach, F., et al., *Amplatzer left atrial appendage occlusion: Single center 10-year experience*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(2): p. 283-289.
95. Reddy, V.Y., et al., *Left Atrial Appendage Closure with the Watchman Device in Patients with a Contraindication for Oral Anticoagulation: ASA Plavix Feasibility Study with Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology (ASAP Study)*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(2): p. 2551-2556.
96. Lopez-Minguez, J.R., et al., *Immediate and One-year Results in 35 Consecutive Patients After Closure of Left Atrial Appendage With the Amplatzer Cardiac Plug*. Rev Esp Cardiol, 2013. **66**(2): p. 90-97.
97. Swaans, M.J., et al., *Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation*. Neth Heart J, 2012. **20**(4): p. 161-6.
98. Streb, W., et al., *Percutaneous closure of the left atrial appendage using the Amplatzer Cardiac Plug in patients with atrial fibrillation: evaluation of safety and feasibility*. Kardiologia Pol, 2013. **71**(1): p. 8-16.
99. Swaans, M.J., et al., *Ablation for atrial fibrillation in combination with left atrial appendage closure: first results of a feasibility study*. J Am Heart Assoc, 2012. **1**(5): p. e002212.
100. Oto, A., et al., *[Percutaneous closure of the left atrial appendage: a new option for the prevention of thromboembolic stroke]*. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011. **39**(8): p. 668-74.
101. Gullov, A.L., B.G. Koefoed, and P. Petersen, *Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation*. Arch Intern Med, 1999. **159**(12): p. 1322-8.

102. Kistler, J.P., et al., *Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators.* Stroke, 1993. **24**(9): p. 1360-5.
103. Oake, N., et al., *Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis.* CMAJ, 2007. **176**(11): p. 1589-94.
104. Bushnell, C.D., et al., *Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization.* Arch Neurol, 2010. **67**(12): p. 1456-63.
105. Kimmel, S.E., et al., *The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study.* Arch Intern Med, 2007. **167**(3): p. 229-35.
106. Pamukcu, B., D.A. Lane, and G.Y. Lip, *The assessment of stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: where are we now?* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(12): p. 1703-10.
107. Budnitz, D.S., et al., *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.* N Engl J Med, 2011. **365**(21): p. 2002-12.
108. Park, J.W., et al., *Treatment strategies for prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation.* Clin Hemorheol Microcirc, 2010. **46**(4): p. 251-64.
109. Bungard, T.J., et al., *Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin?* Arch Intern Med, 2000. **160**(1): p. 41-6.
110. Flaker, G., et al., *Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(9): p. 854-5.

111. Flaker, G.C., et al., *Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial*. Stroke, 2012. **43**(12): p. 3291-7.
112. Blackshear, J.L. and J.A. Odell, *Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation*. Ann Thorac Surg, 1996. **61**(2): p. 755-9.
113. Kanderian, A.S., et al., *Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(11): p. 924-9.
114. Dawson, A.G., S. Asopa, and J. Dunning, *Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. **10**(2): p. 306-11.
115. Bartus, K., et al., *Percutaneous Left Atrial Appendage Suture Ligation Using the LARIAT Device in Patients With Atrial Fibrillation: Initial Clinical Experience*. J Am Coll Cardiol, 2012. **62**(2): p. 108-118.
116. Block, P.C., *Percutaneous left atrial appendage closure in a patient with atrial fibrillation*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. **3**(8): p. 456-9; quiz 460.
117. Stollberger, C., B. Schneider, and J. Finsterer, *Serious complications from dislocation of a Watchman left atrial appendage occluder*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(8): p. 880-1.
118. Qamruddin, S., et al., *Left atrial appendage: structure, function, imaging modalities and therapeutic options*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010. **8**(1): p. 65-75.

119. Stollberger, C., B. Schneider, and J. Finsterer, *Elimination of the left atrial appendage to prevent stroke or embolism? Anatomic, physiologic, and pathophysiologic considerations*. Chest, 2003. **124**(6): p. 2356-62.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Peter Müller, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

„Interventioneller Vorhofrohrverschluss bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Datum, Ort

Unterschrift